David Pereira Neves

Alan Lane de Melo
Pedro Marcos Linardi
Ricardo W. Almeida Vitor

Parasitologia Humana

11ª edição

SUMÁRIO

Parte 1. Conceitos Gerais

PARTE 4. ARTRÓPODES

Conceitos Gerais 1

Glossário

David Pereira Neves

1

Agente Etiológico. É o agente causador ou responsável pela *origem* da doença. Pode ser um vírus, bactéria, fungo, protozoário, helminto.

Agente Infeccioso. Parasito, sobretudo, microparasitos (bactérias, fungos, protozoários, vírus etc.), inclusive helmintos, capazes de produzir infecção ou doença infecciosa (OMS, 1973).

Anfixenose. Doença que circula indiferentemente entre humanos e animais, isto é, tanto os humanos quanto os animais funcionam como hospedeiros do agente. Exemplo: doença de Chagas, na qual o *Trypanosoma cruzi* pode circular nos seguintes tipos de ciclo:

- ciclo silvestre: gambá-triatomíneo-gambá;
- ciclo peridoméstico: ratos, cão-triatomíneo-ratos, cão;
- ciclo doméstico: humano-triatomíneo-humano; cão, gato-triatomíneo-cão, gato.

Antroponose. Doença exclusivamente humana. Por exemplo, a filariose bancroftiana, a necatorose, a gripe etc.

Antropozoonose. Doença primária de animais, que pode ser transmitida aos humanos. Exemplo: brucelose, na qual o homem é um hospedeiro acidental.

Cepa. Grupo ou linhagem de um agente infeccioso, de ascendência conhecida, compreendida dentro de uma espécie e que se caracteriza por alguma propriedade biológica e/ou fisiológica. Ex.: a cepa "Laredo" da *E. histolytica* se cultiva bem à temperatura ambiente, com média patogenicidade.

Contaminação. É a presença de um agente infeccioso na superfície do corpo, roupas, brinquedos, água, leite, alimentos etc.

Doença Metaxênica. Quando parte do ciclo vital de um parasito se realiza no vetor; isto é, o vetor não só transporta o agente, mas é um elemento obrigatório para maturação e/ou multiplicação do agente. Ex.: malária, esquistossomose.

Enzoose. Doença exclusivamente de animais. Por exemplo, a peste suína, o *Dioctophime renale*, parasitando rim de cão e lobo etc.

Endemia. É a prevalência usual de determinada doença com relação à área. Normalmente, considera-se como endêmica a doença cuja incidência permanece constante por vários anos, dando uma idéia de equilíbrio entre a doença e a população, ou seja, é o número esperado de casos de um evento em determinada época. Exemplo: no início do inverno espera-se que, de cada 100 habitantes, 25 estejam gripados.

Epidemia ou Surto Epidêmico. É a ocorrência, numa coletividade ou região, de casos que ultrapassam nitidamente a incidência normalmente esperada de uma doença e derivada de uma fonte comum de infecção ou propagação. Quando do aparecimento de um único caso em área indene de uma doença transmissível (p. ex.: esquistossomose em Curitiba), podemos considerar como uma epidemia em potencial, da mesma forma que o aparecimento de um único caso onde havia muito tempo determinada doença não se registrava (p. ex.: varíola, em Belo Horizonte).

Epidemiologia. É o estudo da distribuição e dos fatores determinantes da freqüência de uma doença (ou outro evento). Isto é, a epidemiologia trata de dois aspectos fundamentais: a distribuição (idade, sexo, raça, geografia etc.) e os fatores determinantes da freqüência (tipo de patógeno, meios de transmissão etc.) de uma doença. Exemplo: na epidemiologia da esquistossomose *mansoni*, no Brasil, devem ser estudados: idade, sexo, raça, distribuição geográfica, criadouros peridomiciliares, suscetibilidade do molusco, hábitos da população etc. (Ver Capítulo 3 Epidemiologia).

Espécies Alopátricas. São espécies ou subespécies do mesmo gênero, que vivem em ambientes diferentes, devido à existência de barreiras que as separaram.

Espécies Simpátricas. São espécies ou subespécies do mesmo gênero, que vivem num mesmo ambiente.

Espécie Eurítopa. É a que possui ampla distribuição geográfica, com ampla valência ecológica, e até com hábitats variados.

Espécie Estenótopa. É a que apresenta distribuição geográfica restrita com hábitats restritos.

Estádio. É a fase intermediária ou intervalo entre duas mudas da larva de um artrópode ou helminto. Ex.: larva de 1º estádio, larva de 3º estádio, estádio adulto (em entomologia, estádio adulto é sinônimo de instar).

Estágio. É a forma de transição (imaturos) de um artrópode ou helminto para completar o ciclo biológico. Ex.: estágio de ovo, larva ou pupa (portanto, o estágio larva pode passar por dois ou três estádios).

Fase Aguda. É aquele período após a infecção em que os sintomas clínicos são mais marcantes (febre alta etc.). É um período de definição: o indivíduo se cura, entra na fase crônica ou morre.

Fase Crônica. É a que se segue à fase aguda; caracteriza-se pela diminuição da sintomatologia clínica e existe um equilíbrio relativo entre o hospedeiro e o agente infeccioso. O número do parasitos mantém uma certa constância. É importante dizer que este equilíbrio pode ser rompido em favor de ambos os lados.

Fômite. É representado por utensílios que podem veicular o parasito entre hospedeiros. Por exemplo: roupas, seringas, espéculos etc.

Fonte de Infecção. "É a pessoa, coisa ou substância da qual um agente infeccioso passa diretamente a um hospedeiro. Essa fonte de infecção pode estar situada em qualquer ponto da cadeia de transmissão. Exemplos: água contaminada (febre tifóide), mosquito infectante (malária), carne com cisticercos (teníase)." OMS, 1973.

Hábitat. É o ecossistema, local ou órgão onde determinada espécie ou população vive. Ex.: o *Ascaris lumbricoides* tem por hábitat o intestino delgado humano.

Heteroxeno. Ver Parasito heteroxênico.

Hospedeiro. É um organismo que alberga o parasito. Exemplo: o hospedeiro do *Ascaris lumbricoides* é o ser humano.

Hospedeiro Definitivo. É o que apresenta o parasito em fase de maturidade ou em fase de atividade sexual.

Hospedeiro Intermediário. É aquele que apresenta o parasito em fase larvária ou assexuada.

Hospedeiro Paratênico ou de Transporte. É o hospedeiro intermediário no qual o parasito não sofre desenvolvimento, mas permanece encistado até que o hospedeiro definitivo o ingira. Exemplo: *Hymenolepis nana* em coleópteros.

Incidência. É a freqüência com que uma doença ou fato ocorre num período de tempo definido e com relação à população (casos novos, apenas). Exemplo: a incidência de piolho (*Pediculus humanus*) no Grupo Escolar X, em Belo Horizonte, no mês de dezembro, foi de 10%. (Dos 100 alunos com piolho, 10 adquiriram o parasito no mês de dezembro.)

Infecção. Penetração e desenvolvimento, ou multiplicação, de um agente infeccioso dentro do organismo de humanos ou animais (inclusive vírus, bactérias, protozoários e helmintos).

Infecção Inaparente. Presença de infecção num hospedeiro, sem o aparecimento de sinais ou sintomas clínicos. (Nesse caso, pode estar em curso uma patogenia discreta, mas sem sintomatologia; quando há sintomatologia a infecção passa a ser uma *doença infecciosa*.)

Infestação. É o alojamento, desenvolvimento e reprodução de artrópodes na superfície do corpo ou vestes. (Pode-se dizer também que uma área ou local está infestado de artrópodes.)

Letalidade. Expressa o número de óbitos com relação a determinada doença ou fato e com relação à população. Por ex.: 100% das pessoas não-vacinadas, quando atingidas pelo vírus rábico, morrem. A letalidade na gripe é muito baixa.

Morbidade. Expressa o número de pessoas doentes com relação à população. Exemplo: na época do inverno, a morbidade da gripe é alta [isto é, o número de pessoas doentes (incidência) é grande].

Mortalidade. Determina o número geral de óbitos em determinado período de tempo e com relação à população. Exemplo: em Belo Horizonte morreram 1.032 pessoas no mês de outubro de 2004 (acidentes, doenças etc.).

Parasitemia. Reflete a carga parasitária no sangue do hospedeiro. Exemplo: camundongos X apresentam 2.000 tripanossomas por cm^3 de sangue.

Parasitismo. É a associação entre seres vivos, em que existe unilateralidade de benefícios, sendo um dos associados prejudicados pela associação. Desse modo, o parasito é o agressor, o hospedeiro é o que alberga o parasito. Podemos ter vários tipos de parasitos:

Endoparasito. O que vive dentro do corpo do hospedeiro. Exemplo: *Ancylostoma duodenale*. *Ectoparasito*. O que vive externamente ao corpo do hospedeiro. Exemplo: *Pediculus humanus* (piolho).

Hiperparasito. O que parasita outro parasito. Exemplo: *E. histolytica* sendo parasitado por fungos (*Sphoerita endogena*) ou mesmo por cocobacilos.

Parasito Acidental. É o que parasita outro hospedeiro que não o seu normal. Exemplo: *Dipylidium caninum*, parasitando criança.

Parasito Errático. É o que vive fora do seu hábitat normal.

Parasito Estenoxênico. É o que parasita espécies de vertebrados muito próximas. Exemplo: algumas espécies de *Plasmodium* só parasitam primatas; outras, só aves etc.

Parasito Eurixeno. É o que parasita espécies de vertebrados muito diferentes. Exemplo: o *Toxoplasma gondii*, que pode parasitar todos os mamíferos e até aves.

Parasito Facultativo. É o que pode viver parasitando, ou não, um hospedeiro (nesse último caso, isto é, quando não está parasitando, é chamado *vida livre*). Exemplo: larvas de moscas *Sarcophagidae*, que podem desenvolver-se em feridas necrosadas ou em matéria orgânica (esterco) em decomposição.

Parasito Heterogenético. É o que apresenta alternância de gerações. Exemplo: *Plasmodium*, com ciclo assexuado no mamífero e sexuado no mosquito.

Parasito Heteroxênico. É o que possui hospedeiro definitivo e intermediário. Exemplos: *Trypanosoma cruzi*, *S. mansoni*.

Parasito Monoxênico. É o que possui apenas o hospedeiro definitivo. Exemplos: *Enterobius vermicularis*, *A. lumbricoides*.

Parasito Monogenético. É o que não apresenta alternância de gerações (isto é, possui um só tipo de reprodução sexuada ou assexuada). Exemplos: *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostomatidae*, *Entamoeba histolytica*.

Parasito Obrigatório. É aquele incapaz de viver fora do hospedeiro. Exemplo: *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium*, *S. mansoni* etc.

Parasito Periódico. É o que freqüenta o hospedeiro intervaladamente. Exemplo: os mosquitos que se alimentam sobre o hospedeiro a cada três dias.

Parasitóide. É a forma imatura (larva) de um inseto (em geral da ordem *Hymenoptera*) que ataca outros invertebrados, quase sempre levando-os à morte (parasitóide = parasito proteleano). Ex.: os micromenópteros *Telenomous fariai* e *Spalangia endius* desenvolvendo-se, respectivamente, em ovos de triatomíneos e pupas de moscas.

Partenogênese. Desenvolvimento de um ovo sem interferência de espermatozóide (*parthenos* = virgem, mais *genesis* = geração). Ex.: *Strongyloides stercoralis*.

Patogenia ou Patogênese. É o mecanismo com que um agente infeccioso provoca lesões no hospedeiro. Ex.: o *S. mansoni* provoca lesões no organismo através de ovos, formando granulomas.

Patogenicidade. É a *habilidade* de um agente infeccioso provocar lesões. Ex.: *Leishmania braziliensi* tem uma patogenicidade alta; *Taenia saginata* tem patogenicidade baixa.

Patognomônico. Sinal ou sintoma característico de uma doença. Ex.: sinal de Romaña, típico da doença de Chagas.

Pedogênese. É a reprodução ou multiplicação de uma forma larvária (*pedos* = jovem, mais *genesis* = geração). Ex.: a formação de esporocistos secundários e rédias a partir do esporocisto primário.

Período de Incubação. É o período decorrente entre o tempo de infecção e o aparecimento dos primeiros sintomas clínicos. Ex.: esquistossomose *mansoni*-penetração de cercária até o aparecimento da dermatite cercariana (24 horas).

Período Pré-Patente. É o período que decorre entre a infecção e o aparecimento das primeiras formas detectáveis do agente infeccioso. Ex.: esquistossomose *mansoni*-período entre a penetração da cercária até o aparecimento de ovos nas fezes (formas detectáveis), aproximadamente, 43 dias.

Poluição. É a presença de substâncias nocivas (produtos químicos, por exemplo) mas não-infectantes, no ambiente (ar, água, leite, alimentos etc.).

Portador. Hospedeiro infectado que alberga o agente infeccioso, sem manifestar sintomas, mas *capaz de transmiti-lo* a outrem. Nesse caso, é também conhecido como "portador assintomático"; quando ocorre doença e o portador pode contaminar outras pessoas em diferentes fases, temos o "portador em incubação", "portador convalescente", "portador temporário", "portador crônico".

Premunição ou Imunidade Concomitante. É um tipo especial do estado imunitário ligado à necessidade da presença do agente infeccioso em níveis assintomáticos no hospedeiro. Normalmente, a premunição é encarada como sendo um estado de imunidade que impede reinfecções pelo agente infeccioso específico. Ex.: na malária, em algumas regiões endêmicas, o paciente apresenta-se em estado crônico constante, não havendo reagudização da doença. Existe um equilíbrio perfeito entre o hospedeiro o hóspede.

Prevalência. Termo geral utilizado para caracterizar o número total de casos de uma doença ou qualquer outra ocorrência numa população e tempo definidos (casos antigos somados aos casos novos). Ex.: no Brasil (população definida), a prevalência da esquistossomose foi de 8 milhões de pessoas em 1992.

Profilaxia. É o conjunto de medidas que visam a prevenção, erradicação ou controle de doenças ou fatos prejudiciais aos seres vivos. Essas medidas são baseadas na epidemiologia de cada doença. (Prefiro usar os termos "profilaxia", quando uso medidas contra uma doença já estabelecida e "prevenção", quando uso medidas para evitar o estabelecimento de uma doença.)

Reservatório. São o homem, os animais, as plantas, o solo e qualquer matéria orgânica inanimada onde vive e se multiplica um agente infecioso, sendo vital para este a presença de tais reservatórios e sendo possível a transmissão para outros hospedeiros (OMS). O conceito de reservatório vivo, de alguns autores, é relacionado com a capacidade de manter a infecção, sendo esta pouco patogênica para o reservatório.

Sinantropia. É a habilidade de certos animais silvestres (mamíferos, aves, insetos) freqüentar habitações humanas; isto é, pela alteração do meio ambiente natural houve uma adaptação do animal que passou a ser capaz de conviver com o homem. Ex.: moscas, ratos e morcegos silvestres freqüentando ou morando em residências humanas.

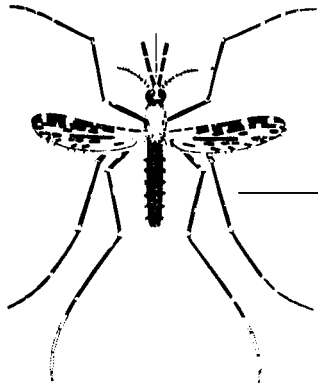
Vetor. É um artrópode, molusco ou outro veículo que transmite o parasito entre dois hospedeiros.

Vetor Biológico. É quando o parasito se multiplica ou se desenvolve no vetor. Exemplos: o *T. cruzi*, no *T. infestans*; o *S. mansoni*, no *Biomphalaria glabrata*.

Vetor Mecânico. É quanto o parasito não se multiplica nem se desenvolve no vetor, este simplesmente serve de transporte. Ex.: *Tunga penetrans* veiculando mecanicamente esporos de fungo.

Virulência. É a *severidade* e rapidez com que um agente infeccioso provoca lesões no hospedeiro. Ex.: a *E. histolytica* pode provocar lesões severas, rapidamente.

Zooantroponose. Doença primária dos humanos, que pode ser transmitida aos animais. Ex.: a esquistossomose *mansoni* no Brasil. O humano é o principal hospedeiro.

Zoonose. Doenças e infecções que são naturalmente transmitidas entre animais vertebrados e os humanos. Atualmente, são conhecidas cerca de 100 zoonoses. Ex.: doença de Chagas, toxoplasmose, raiva, brucelose (ver Anfixenose, Antroponose e Antropozoonose).

Relação Parasito-Hospedeiro

2

David Pereira Neves

INTRODUÇÃO

Ao observarmos os seres vivos — animais e vegetais — vemos que o seu inter-relacionamento é enorme e fundamental para a manutenção da "vida". Podemos, mesmo, afirmar que nenhum ser vivo é capaz de sobreviver e reproduzir-se independentemente de outro. Entretanto, esse relacionamento varia muito entre os diversos reinos, filos, ordens, gêneros e espécies. A ecologia é a ciência que estuda a interdependência funcional entre bactérias, protozoários, vegetais, animais e meio ambiente, ou seja, "é o estudo da estrutura e função da Natureza". Convém salientar que as relações entre os seres vivos não são estáticas, ou seja, na natureza a característica maior é a interdependência dinâmica de seus componentes. Há uma adaptação de cada um, tendendo ao equilíbrio, cuja estabilidade jamais é alcançada, salvo como etapas sucessivas em demandas de novos e contínuos equilíbrios: é a "evolução". Dessa forma, meio ambiente e seres vivos estão em permanente e contínuo processo de adaptação mútua, isto é, estão "evoluindo" sempre. Entretanto, para que essa evolução ocorra, o agente ou força que provocou o desequilíbrio ambiental agiu de maneira constante, progressiva e lenta. Porém, se o desequilíbrio for brusco, rápido ou muito abrangente, não haverá evolução, mas, sim, destruição das espécies envolvidas. É o que tem ocorrido nas áreas em que os humanos têm feito sentir toda a força modificadora de sua tecnologia *sobre* (ou mesmo *contra*) a Natureza. Por isso é fundamental que para um desenvolvimento harmônico de uma região ou de um país, antes de toda e qualquer ação humana, há necessidade de se fazer o estudo do impacto ambiental da mesma. Daí a idéia vigente de que para se fazer uma "ação na Natureza" ela sempre deve priorizar o "desenvolvimento sustentável". Em verdade, "se os humanos não conhecerem e não preservarem os recursos naturais do Planeta, verão que os caminhos que levam ao progresso são os mesmos que nos levam ao caos" (Silva, D.B., 2002). Portanto, esse desenvolvimento sustentável só será possível quando formos capazes de entender que nossa espécie é uma engrenagem na "Roda da Vida", conforme mostramos na Fig. 2.1. Aí está mostrado a interação permanente que ocorre entre todos os elementos da natureza, incluindo a nossa espécie. É de fundamental importância que os especialistas em Saúde Pública (inclusive os parasitologistas) se dêem conta dessa "Roda da Vida", pois "é assim que caminha a humanidade"...

Em nosso país existe um fenômeno civilizatório muito típico, também acometendo os demais países de língua hispânica: a influência dominadora, declarada ou sutil, da igreja católica e das classes colonizadoras de Portugal e Espanha. Essa dominação e o obscurantismo não permitiram que ibéricos ou outros povos aqui viessem para permanecer e formar uma sociedade produtiva e culta.

"Em verdade isso completa os quinhentos anos de exploração e dominação econômica, religiosa, política, militar e cultural da 'dinastia' do poder. Essa dinastia trabalha com muita ciência e esperteza. Estão conscientes do que fazem e estão empenhados em divulgar o negativismo e o derrotismo: trabalham para a manutenção da dominação. Agora, com dois ano de governo do Lula (que está trabalhando equilibradamente na direção certa), essa mesma dinastia divulga notícias desanimadoras e hipócritas: 'veio para mudar, mas está igual ao anterior', ou tumultuam as reformas. Nesse aspecto, os radicais entravam as negociações e incitam greves, os inocentes úteis corporativistas aderem e os reacionários se aproveitam, se unem e buscam tomar o poder novamente..." (Parasitologia Básica, pág. 5).

Como um país vivo, os fatores que regem a relação entre as espécies e o meio ambiente também comandam a relação entre as pessoas e as nações. Assim, além da pressão e da espoliação externa que padecemos, internamente vivenciamos um aviltamento da relação humana. A falência das políticas públicas programadas pelos governos anteriores, acrescida de um salário mínimo irrisório e da concentração de renda em cerca de 10% da população, prejudica toda a sociedade. Felizmente, vejo que mais de 60% da população está tomando consciência disso e buscando novos caminhos. E, conforme já foi feito em outros países organizados e desenvolvidos, a "receita" foi esta: implementar o ensino público, fortalecer os serviços e as políticas públicas, estimular a distribuição de riquezas através de mais trabalho e melhor remuneração, aumentar as oportunidades e a auto-estima pessoal e nacional!

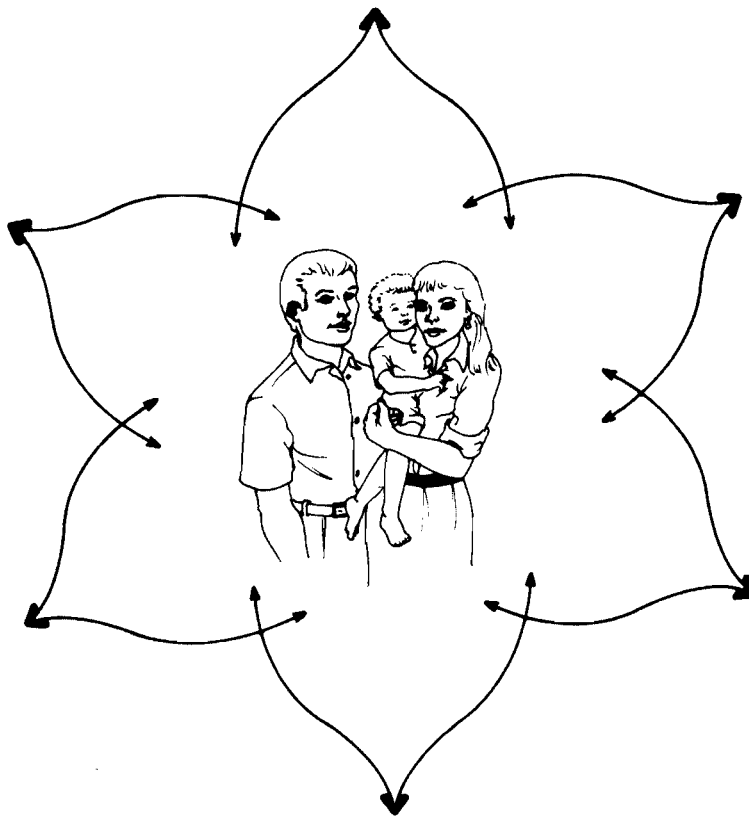



Fig. 2.1 *A Roda da Vida: interação entre o meio ambiente e os humanos. As ações e reações são recíprocas entre a natureza, o indivíduo, a comunidade, a saúde, o trabalho, o lazer e a espiritualidade, pois cada elemento sofre e exerce influência sobre os demais. (Desenho original de D. P. Neves e Anamaria R. A. Neves:* Parasitologia Básica, *Coopmed Editora, 2003)*

Nosso momento histórico é agora e não podemos ter medo de mudar e reformar o que é necessário. Precisamos ousar na reorganização do social e na recuperação do ambiental. Daí o fascínio de vivermos agora! Pessoas competentes e sensíveis para isso, nós temos; precisamos coragem, determinação e largueza de espírito para avançarmos na direção da justiça e do equilíbrio!

E o que isso tudo tem a ver com a parasitologia e com as doenças parasitárias? Tem tudo, pois é na esteira da pobreza, da falta de educação e de saneamento básico que as doenças parasitárias encontram um campo fértil... (Parasitologia Dinâmica, capítulo 1). Além disso, a dinâmica populacional tem sido muito intensa em nosso país, com acentuado êxodo rural e formação de favelas na periferia das cidades. Para se ter uma idéia, em 1940 tínhamos uma população total de 41 milhões de habitantes, com 30% (13 milhões) vivendo em ambiente urbano e 70% (28 milhões) vivendo na zona rural; hoje somos 170 milhões, com 80% (138 milhões) vivendo nas cidades e 20% (32 milhões) vivendo na zona rural. Em decorrência desse êxodo acelerado, associado à falta de higiene, de moradia adequada e serviços sanitários amplos, as doenças que eram chamadas de "endemias rurais" devem ser hoje estudadas como "endemias urbanas", com perfil epidemiológico diferenciado Fig. 2.2).

O relacionamento entre os seres vivos visa dois aspectos fundamentais: a) obtenção de alimento; b) e/ou proteção.

A obtenção de alimentos, quando enfocada sob o prisma celular, isto é, a obtenção de nutrientes para produção de energia ao nível da célula, é um dos capítulos mais apaixonantes da ciência moderna. A bioquímica celular está hoje num grau muito elevado, mostrando a "uniformidade" dos seres vivos quanto ao método de produzir energia, sejam animais uni ou pluricelulares. A descrição da bioquímica e da fisiologia celular foge ao escopo deste livro, mas pensamos que será útil aos interessados reportarem-se a livros especializados, para melhor conhecimento da matéria.

ORIGEM DO PARASITISMO E TIPOS DE ADAPTAÇÕES

Como foi dito, os seres vivos na natureza apresentam grande inter-relacionamento, e como será mostrado, varia desde a colaboração mútua (simbiose) até o predatismo e canibalismo. O parasitismo, seguramente ocorreu quando na evolução de uma destas associações um organismo menor se sentiu beneficiado, quer pela proteção, quer pela obtenção de alimento.

Como conseqüência dessa associação e com o decorrer de milhares de anos houve uma evolução para o melhor relacionamento com o hospedeiro. Essa evolução, feita à custa de adaptações, tornou o invasor (parasito) mais e mais

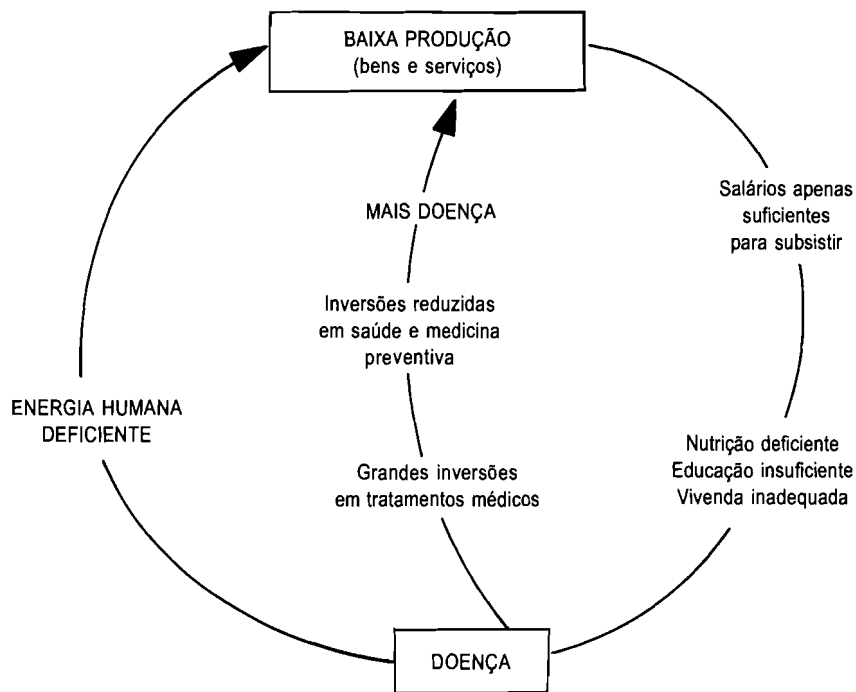



Fig. 2.2 *Ciclo doença x pobreza, segundo a OMS.*

dependente do outro ser vivo. Essas adaptações foram de tal forma acentuadas que podemos afirmar que "a adaptação é a marca do parasitismo". As adaptações são principalmente morfológicas, fisiológicas e biológicas e, muitas vezes, com modificações de tal monta que não nos é possível reconhecer os ancestrais dos parasitos atuais.

As principais modificações ou adaptações são as seguintes:

Morfológicas

a) degenerações: representadas por perdas ou atrofia de órgãos locomotores, aparelho digestivo etc. Assim, por exemplo, vemos as pulgas, os percevejos, algumas moscas parasitas de carneiro (*Mellophogus ovinus*) que perderam as asas; os Cestoda que não apresentam tudo digestivo etc.

b) hipertrofia: encontradas principalmente nos órgãos de fixação, resistência ou proteção e reprodução. Assim, alguns helmintos possuem órgãos de fixação muito fortes, como lábios, ventosas, acúleos, bolsa copuladora. Alta capacidade de reprodução, com aumento acentuado de ovários, de útero para armazenar ovos, de testículos. Aumento de estruturas alimentares de alguns insetos hematófagos para mais facilmente perfurarem a pele e armazenarem o sangue ingerido.

Biológicas

a) capacidade reprodutiva: para suplantar as dificuldades de atingir novo hospedeiro e escaparem da predação externa, os parasitos são capazes de produzirem grandes quantidades de ovos, cistos ou outras formas infectantes; assim fazendo, algumas formas conseguirão vencer as barreiras e poderão perpetuar a espécie.

b) tipos diversos de reprodução: o hermafroditismo, a partenogênese, a poliembrionia (reprodução de formas jovens), a esquizogonia etc. representam mecanismos de reprodução que permitem ou uma mais fácil fecundação (encontro de machos e fêmeas) ou mais segura reprodução da espécie.

c) capacidade de resistência à agressão do hospedeiro: presença de antiquinase, que é uma enzima que neutraliza a ação dos sucos digestivos sobre numerosos helmintos; capacidade de resistir à ação de anticorpos ou de macrófagos, capacidade de induzir uma imunossupressão etc.

d) tropismos: os diversos tipos de tropismos são capazes de facilitar a propagação, reprodução ou sobrevivência de determinada espécie de parasito. Os tropismos mais importante são: geotropismo (abrigar-se na terra — diz-se neste caso que é positivo, e abrigar-se acima da superfície da terra — diz-se neste caso que é geotropismo negativo), termotropismo, quimiotropismo, heliotropismo etc.

TIPOS DE ASSOCIAÇÕES ENTRE OS ANIMAIS

Os animais, individualmente, nascem, crescem, reproduzem-se, envelhecem e morrem, porém a espécie, normalmente, se adapta, evolui e permanece como uma população ou grupo. São diversos os fatores que regulam esses fenômenos individuais e populacionais, que procuram, em última análise, permitir a cada indivíduo a melhor forma de obten-

ção de alimento e abrigo. Para tal fim muitas espécies passam a conviver num mesmo ambiente, gerando associações ou interações que podem não interferir entre si. Essas associações podem ser:

- harmônicas ou positivas, quando há benefício mútuo ou ausência de prejuízo mútuo;
- desarmônica ou negativa, quando há prejuízo para algum dos participantes.

Assim, considera-se como harmônicas o comensalismo, o mutualismo, a simbiose e, como desarmônicas, a competição, o canibalismo, o predatismo e o parasitismo. Em seguida, procuraremos conceituar os tipos de associações mais freqüentes:

Competição

É uma associação desarmônica na qual exemplares da mesma espécie (competição intra-específica) ou de espécies diferentes (competição interespecífica) lutam pelo mesmo abrigo ou alimento, e, em geral, as menos preparadas perdem. A competição é um importante fator de regulação do nível ou número populacional de certas espécies, como, por exemplo, moscas Calliphoridae e Sarcophagidae, cujas larvas se desenvolvem em cadáveres (isto é, o alimento sendo suficiente apenas para determinado número de exemplares permitirá o desenvolvimento só das que chegarem primeiro ou das mais vorazes; as demais perecerão ou, se chegarem a moscas adultas, estas serão menores e inférteis).

Neutralismo

Ocorre quando duas espécies ou populações não interagem ou afetam uma à outra. Pode-se dizer que o neutralismo é inexistente, pois sabe-se hoje que todas as espécies são interdependentes.

Canibalismo

É o ato de um animal se alimentar de outro da mesma espécie ou da mesma família. Esse relacionamento é do tipo desarmônico e que quase sempre ocorre devido à superpopulação e deficiência alimentar no criadouro, e as formas mais ativas ou mais fortes devoram as menores ou mais fracas. Exemplos: larvas do mosquito *Culex* (*Lutzia*) *bogoti* se alimentam de larvas de outros Culicini e Anophelini; peixes adultos do gênero *Lebistes* se alimentam de filhotes etc.

Predatismo

É quando uma espécie animal se alimenta de outra espécie. Isto é, a sobrevivência de uma espécie depende da morte de outra espécie (cadeia alimentar). Exemplo: onça alimentando-se de pacas; gavião alimentando-se de pequenas aves ou roedores; hemípteros entomófagos alimentando-se de insetos etc.

Parasitismo

É a associação entre seres vivos, na qual existe unilateralidade de benefícios, ou seja, o hospedeiro é espoliado pelo parasito, pois fornece alimento e abrigo para este. De modo geral, essa associação tende para o equilíbrio, pois a morte do hospedeiro é prejudicial para o parasito. Assim, nas espécies em que essa associação vem sendo mantida há milhares de anos, raramente o parasito leva o hospedeiro à morte. Há uma espoliação constante, mas insuficiente para lesar gravemente o hospedeiro. Dessa forma, vemos o tatu, que é o hospedeiro natural do *Trypanosoma cruzi*, raramente morrer devido a esse parasitismo. Já o homem, o cão ou o gato freqüentemente morrem quando adquirem a doença de Chagas. Em zona endêmica de malária, o número de mortes (letalidade) na população autóctone é muito baixo; entretanto, quando pessoas de fora entram nessa zona, adquirem a doença na sua forma mais patogênica. Essas situações nos permitem entender por que apesar de, no parasitismo, de modo geral, haver um equilíbrio entre parasito e hospedeiro, freqüentemente tem havido casos graves ou epidemias de parasitoses. É que, pela alteração do meio ambiente, concentração populacional e baixas condições higiênicas e alimentares, passam a existir condições propícias para a multiplicação do parasito ou do vetor junto a uma população suscetível. Exemplo típico disso é a esquistossomose *mansoni* que dissemina-se e adquire seus aspectos mais graves quando o homem modifica o ambiente para plantar hortas, construir valas de irrigações de canaviais e arrozais ou fazer loteamentos sem construir redes de esgoto ou distribuição de água tratada previamente.

Portanto, para existir doença parasitária, há necessidade de alguns fatores:

a) inerentes ao parasito: número de exemplares, tamanho, localização, virulência, metabolismo etc.

b) inerentes ao hospedeiro: idade, nutrição, nível de resposta imune, intercorrência de outras doenças, hábitos, uso de medicamentos etc.

Da combinação desses fatores poderemos ter "doente", portador assintomático", "nãoparasitado".

Comensalismo

É a associação harmônica entre duas espécies, na qual uma obtém vantagens (o hóspede) sem prejuízos para o outro (o hospedeiro). Exemplo: *Entamoeba coli* vivendo no intestino grosso humano.

Essas vantagens podem ser: proteção (habitação), transporte (meio de locomoção) e nutrição (o hóspede se aproveita dos restos alimentares). O comensalismo pode ser dividido em:

Forésia: é quando na associação uma espécie fornece suporte, abrigo ou transporte a outra espécie. Exemplo: o peixe-piolho *Echneis remora* que, com auxílio de uma ventosa, se adere ao tubarão acompanhando-o nas suas caçadas e, freqüentemente, alimentando-se das sobras. Alguns autores denominam a forésia "comensalismo epizóico".

Inquilinismo: é quando uma espécie vive no interior de outra, sem se nutrir à custa desta, mas utilizando o abrigo e parte do alimento que a outra capturou. Exemplo: o peixe *Fierasfer*, que se abriga no interior de holotúrias e se alimenta de pequenos crustáceos.

Sinfilismo ou protocooperação: ocorre quando duas espécies se associam para benefício mútuo, mas sem obrigatoriedade, isto é, a associação não é necessária para a sobrevivência de ambas. Exemplo clássico está entre as formi-

gas (gênero *Camponotus*) que sugam as secreções de pulgões (afídeos) ou cigarrinhas (membracídeos), protegendo-os contra inimigos naturais.

Mutualismo

É quando duas espécies se associam para viver, e ambas são beneficiadas. É uma associação obrigatória, sendo, por muitos autores, considerada como uma simbiose. O exemplo clássico é a associação que ocorre no intestino de cupins com os protozoários do gênero *Hypermastiginia.*

Simbiose

É a associação entre seres vivos, na qual há uma troca de vantagens a nível tal que esses seres são incapazes de viver isoladamente. Nesse tipo de associação, as espécies realizam funções complementares, indispensáveis à vida de cada uma. De modo geral, são conhecidos como *simbiontes*, os indivíduos que vivem em simbiose. Por exemplo: algumas bactérias que vivem no interior de protozoários de vida livre. Os protozoários fornecem abrigo e fontes alimentares para as bactérias que, por sua vez, sintetizam substâncias (complexo B etc.) necessárias ao protozoário. A associação de protozoários, que digerem celulose no rúmen do bovino é outro exemplo típico, pois, enquanto o ruminante fornece uma série de fatores alimentares e proteção aos protozoários (e bactérias), esses possuem as enzimas capazes de digerir a celulose ingerida pelo bovino.

ECOLOGIA PARASITÁRIA

Pelo que foi exposto até agora, procuramos salientar a importância da ecologia no estudo dos parasitos. O relacionamento das espécies que nos interessam (parasitos humanos) com os outros seres, com o ambiente e com o hospedeiro (humanos) é que vai determinar, em última análise, a existência dos parasitos e o conseqüente parasitismo. Dessa forma, achamos oportuno apresentar uma série de conceitos ecológicos, que facilitarão o entendimento posterior da epidemiologia e profilaxia sugeridas em cada capítulo.

Tendo sido definido anteriormente o que é ecologia, vemos que é uma ciência-síntese e, como tal, exige de seus especialistas conhecimentos diversificados e amplos.

Os conceitos ecológicos mais modernos foram desenvolvidos nos últimos 30 anos. Muitos deles ainda são motivos de acaloradas discussões. Foi o naturalista alemão Ernest Haeckel, em 1866, quem criou a palavra (do grego *oikos* = casa + *logos* = estudo), afirmando: "Ecologia compreende a relação entre o animal e o seu meio orgânico e inorgânico, particularmente as relações amigáveis ou hostis com aqueles animais ou plantas com os quais está em contato." Ou seja, o estudo das relações dos seres vivos entre si e o meio ambiente.

Outro termo bastante usado é *etologia* (do grego *ethos* = costumes + *logos* = estudo). Significa o estudo do comportamento de uma espécie.

Ecossistema

É a unidade funcional de base em ecologia, representando uma comunidade ecológica ou um ambiente natural, onde há um estreito relacionamento entre as várias espécies de animais, vegetais e minerais. O termo *biogeocenose*, dos autores soviéticos, é seu sinônimo.

Os ecossistemas são a conseqüência dos longos processos de adaptação entre os seres vivos e o meio sendo dotados de auto-regulação e capazes de resistir, dentro de certos limites, a modificações ambientais e às bruscas variações de densidade das populações. Bons exemplos de ecossistemas são: grandes lagos, o mar, florestas, desertos e campos. Para conhecer e entender bem um ecossistema, há necessidade de estudar sua anatomia e sua fisiologia. Assim, em todo ecossistema encontramos os seguintes elementos componentes:

Heterotróficos

São os seres que utilizam das substâncias orgânicas produzidas pelos seres autotróficos. São os *elementos consumidores*. Exemplo: herbívoros e carnívoros.

Decompositores (ou Saprófitas)

São os seres heterotróficos capazes de decompor os elementos autototróficos e heterotróficos que morreram, transformando-os em substâncias mais simples e reutilizáveis pelos autotróficos. Exemplo: bactérias.

Abióticos

São os componentes físicos e químicos do meio.

Autotróficos

São os seres capazes de fixar energia luminosa (solar) e sintetizar alimentos a partir de elementos inorgânicos. São as plantas e algas verdes, que são os *elementos produtores*. Na realidade, para sintetizarem proteínas e hidratos de carbono, as plantas e algas necessitam, muitas vezes, de bactérias que fixam o nitrogênio do ar em suas raízes, ou produzem o CO_2 necessário, não sendo, portanto, elementos produtores primários. Todavia, dentro de uma conceituação mais ampla, as plantas e algas podem ser consideradas elementos produtores.

Esses elementos, portanto, são os componentes da cadeia alimentar de um ecossistema. Exemplificando: num pasto, as gramíneas são os elementos produtores, o boi o consumidor de primeira ordem, e o homem (que se alimenta do boi) o consumidor da segunda ordem. Muitos tipos de parasitismo ocorrem devido ao comportamento dos elos (animais) componentes da cadeia alimentar. Podemos deduzir, facilmente, que nenhum ecossistema é permanente. Normalmente, há uma sucessão de comunidades e de fatos, até que se apresente estável, ou seja, o *clímax*. Nessa situação, uma ou várias espécies apresentam o seu desenvolvimento máximo, em perfeito equilíbrio com o resto do ambiente.

O termo *bioma* apresenta significado semelhante ao termo ecossistema; entretanto, é aplicado quando se quer designar grandes comunidades, ou seja, florestas de coníferas, pradarias etc.

Num ecossistema ou bioma já estabelecido notamos que há um equilíbrio. Esse equilíbrio é regulado pelo *potencial*

biótico (capacidade reprodutiva) de cada espécie e pela ação dos elementos abióticos, autotróficos, heterotróficos e decompositores. É interessante salientar que outros fatores intervêm na manutenção desse equilíbrio, pois, de outra forma, determinada espécie poderia expandir-se demasiadamente, eliminando as outras. Esses fatores são as *barreiras*, que podem ser: a) *físicas*: presença de montanhas, rios ou mesmo terra para as espécies aquáticas, e vice-versa; b) *climáticas*: temperatura e umidade variando durante o ano (estações), regulando o potencial biótico; c) *biológicas*: ausência de hospedeiros, de alimento, presença de inimigos naturais e a própria densidade populacional (*crowding*), em que a "superpopulação" inibe a reprodução.

Alguns outros conceitos importantes em ecologia:

Hábitat

É o ecossistema, local ou órgão, onde determinada espécie ou população vive. Exemplo: o *Ascaris lumbricoides* tem por hábitat o intestino delgado humano. O canguru tem por hábitat as planícies australianas etc. Nesses locais, esses animais têm abrigo e alimento.

Nicho Ecológico

É a atividade dessa espécie ou população dentro do hábitat. Exemplo: o *A. lumbricoides* dentro do seu hábitat realiza suas funções reprodutivas e alimentares (absorve fósforo, cálcio, carboidratos, açúcares, proteínas etc.), espoliando o hospedeiro; outro verme que tem hábitat semelhante — o *Ancylostoma duodenale* — tem nicho ecológico diferente, pois consome sangue e ferro do hospedeiro.

Ecótopo

É o abrigo físico do animal. Assim, dentro de uma floresta tropical, o *Haemagogus leucocelaenus* vive na copa das árvores. Dentro da cafua, os triatomíneos ("barbeiros") vivem nas frestas do barro.

Ecótono

É uma região de transição entre dois ecossistemas ou biomas estabelecidos. A margem de uma lagoa, a região próxima entre a floresta e o campo são bons exemplos deste termo.

Biótopo

É o local onde as condições para a sobrevivência de uma ou várias espécies são uniformes e mantêm-se constantes em diferentes áreas ou regiões. Assim, o biótopo do tatu é semelhante nas várias regiões onde ele habita. Quando quisermos criar em cativeiro alguma espécie animal silvestre, ou mesmo uma planta, esse biótopo doméstico deve ser semelhante ao seu biótopo silvestre. Segundo Peres, 1961, biótopo é "uma área geográfica, de superfície e volume variáveis, submetida a condições cujas dominantes são homogêneas". Alguns autores usam o termo biótopo como sinônimo de *ecótopo*. Em tais casos, os termos significam apenas o lugar físico que o animal (ou vegetal) utiliza.

Biocenose

É a associação de vários organismos habitando o mesmo biótopo. Apesar da semelhança do significado deste termo com ecossistema, neste último temos que considerar os elementos vivos e não-vivos como uma unidade, ao passo que biocenose representa a associação dos seres vivos num biótopo. Exemplo de biocenose: a associação do *Trypanosoma cruzi*, triatomíneo, homem e o biótopo que é a cafua.

Com esse nesses conceitos apresentados, podemos explicar por que os parasitos não se distribuem ao acaso nas várias regiões do globo, por que existe a especificidade parasitária e por que, mesmo dentro do hospedeiro, o parasito possui o órgão de eleição.

Assim, para que uma determinada parasitose se instale numa região e se propague, há a necessidade de existência de condições indispensáveis exigidas pela espécie parasita. Essas condições necessárias e fundamentais é que compõem o *foco natural da doença*, o qual é representado pelo *biótopo* (local) e pela *biocenosa* (hospedeiros vertebrados, os vetores etc.).

Portanto, no *foco natural de uma parasitose* há um inter-relacionamento de relevo, solo, clima, água, flora e fauna, de tal como que haja:

- coincidência de hábitats dos hospedeiros e vetores;
- número suficiente de hospedeiros e vetores para que o parasito possa circular entre eles;
- o parasito em número suficiente para atingir o hospedeiro e o vetor;
- condições propícias para a transmissão (clima úmido, temperatura e altitude adequadas etc.).

Com esses conceitos expostos, podemos entender a importância do estudo da Parasitologia pelos alunos que, de um modo ou de outro, serão os profissionais da saúde (aqui incluídos médicos, veterinários, farmacêuticos, odontólogos, enfermeiros, naturalistas, engenheiros sanitaristas e civis). Como veremos no decorrer do livro, a maioria dos parasitos é ao mesmo tempo causa e conseqüência do subdesenvolvimento. Não podemos nunca dissociar a doença da subalimentação, da pobreza, e vice-versa. A doença não é causada única e exclusivamente pelo agente etiológico; este talvez seja o fator desencadeante de um desequilíbrio social. Numa população subnutrida, vivendo em precárias condições higiênicas, dormindo mal, morando em casa que pouco ou nada protege das intempéries, a presença do parasito é constante e a doença é endêmica. Se esse mesmo parasito atingir uma população bem nutrida, morando em condições saudáveis e com repouso normal, provavelmente irá provocar um ou outro doente e, talvez, desapareça. Portanto, a importância de um agente biológico como causador de doença está intimamente ligada ao "*status* social" do ambiente em que vive; e, para que permaneça estável numa população, há necessidade de que a mesma seja subdesenvolvida.

AÇÃO DOS PARASITOS SOBRE O HOSPEDEIRO

Nem sempre a presença de um parasito em um hospedeiro indica que está havendo ação patogênica do

mesmo. Entretanto, essa ausência de patogenicidade (seria comensal e não um parasito) é rara, de curta duração e, muitas vezes, depende da fase evolutiva do parasito. Em geral, os distúrbios que ocorrem são de pequena monta, pois há uma tendência de haver um equilíbrio entre a ação do parasito e a capacidade de resistência do hospedeiro. "A doença parasitária é um acidente que ocorre em conseqüência de um desequilíbrio entre hospedeiro e o parasito." "O grau de intensidade da doença parasitária depende de vários fatores, dentre os quais salientam: o número de formas infectantes presentes, a virulência da cepa, a idade e o estado nutricional do hospedeiro, os órgãos atingidos, a associação de um parasito com outras espécies e o grau da resposta imune ou inflamatória desencadeada." Em verdade, a morte do hospedeiro representa também a morte do parasito, o que, para este, não é bom... Dessa forma, vê-se que a ação patogênica dos parasitos é muito variável, podendo ser assim apresentada:

Ação Espoliativa

Quando o parasito absorve nutrientes ou mesmo sangue do hospedeiro. É o caso dos *Ancylostomatidae,* que ingerem sangue da mucosa intestinal (utilizam esse sangue para obtenção de Fe e O_2 e não para se nutrirem dele diretamente) e deixam pontos hemorrágicos na mucosa, quando abandonam o local da sucção. Outro exemplo é o hematofagismo dos triatomíneos ou de mosquitos.

Ação Tóxica

Algumas espécies produzem enzimas ou metabólitos que podem lesar o hospedeiro. Exemplos: as reações alérgicas provocadas pelos metabólitos do *A. lumbricoides*, as reações teciduais (intestino, fígado, pulmões) produzidas pelas secreções no miracídio dentro do ovo do *S. mansoni* etc.

Ação Mecânica

Algumas espécies podem impedir o fluxo de alimento, bile ou absorção alimentar. Assim, o enovelamento de *A. lumbricoides* dentro de uma alça intestinal, obstruindo-a; a *G. lamblia,* "atapetando" o duodeno etc.

Ação Traumática

É provocada, principalmente, por formas larvárias de helmintos, embora vermes adultos e protozoários também sejam capazes de fazê-lo. Assim, a migração cutânea e pulmonar pelas larvas de *Ancylostomatidae*; as lesões hepáticas pela migração da *F. hepatica* jovem; as úlceras intestinais provocadas pelos *Ancylostomatidae* e *T. trichiura*; o rompimento das hemácias pelos *Plasmodium* etc.

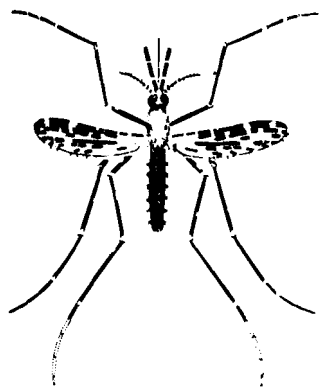
Ação Irritativa

Deve-se à presença constante do parasito que, sem produzir lesões traumáticas, irrita o local parasitado. Como exemplo, temos a ação das ventosas dos Cestoda ou dos lábios dos *A. lumbricoides* na mucosa intestinal.

Ação Enzimática

É o que ocorre na penetração da pele por cercárias de *S. mansoni*; a ação da *E. histolytica* ou dos *Ancylostomatidae* para lesar o epitélio intestinal e, assim, obter alimentos assimiláveis etc.

Anóxia

Qualquer parasito que consuma o O_2 da hemoglobina, ou produza anemia, é capaz de provocar uma anóxia generalizada. É o que acontece com os *Plasmodium* ou, em infecções maciças, pelos *Ancylostomatidae*.

Epidemiologia: Introdução e Conceitos 3

Mariângela Carneiro
Carlos Maurício de Figueiredo Antunes

CONCEITO E OBJETIVOS

Epidemiologia é a ciência que estuda a distribuição de doenças ou enfermidades, assim como a de seus determinantes na população humana. Estes determinantes são conhecidos em epidemiologia como fatores de risco. Além de enfermidades, as características fisiológicas (hipertensão arterial, nível sangüíneo de glicose, por exemplo) e as doenças sociais (a violência urbana, os acidentes de trânsito, por exemplo) são consideradas como objeto de estudo da epidemiologia.

O objetivo principal da epidemiologia é a promoção da saúde através da prevenção de doenças, em grupos populacionais. Estes grupos populacionais podem ser os habitantes de uma área geográfica definida (município, estado, país), os indivíduos de uma determinada faixa etária, os trabalhadores de uma determinada profissão, ou seja, as pessoas que foram ou estão expostas a um ou mais fatores de risco específicos. Diferentemente da clínica, que tem como objeto de atenção o indivíduo doente, a epidemiologia estuda o estado de saúde de uma população. As diferenças de abordagem entre a medicina clínica e a epidemiologia são apresentadas na Tabela 3.1.

As principais perguntas que a epidemiologia procura responder com relação à distribuição de doenças em uma população são: Por que certas pessoas adoecem e outras não? Por que algumas doenças só ocorrem em determinadas áreas geográficas? Por que a ocorrência de determinada doença varia com o tempo? Ao responder a estas perguntas, está implícito que a premissa básica e fundamental em epidemiologia é a de que as doenças não se distribuem ao acaso ou de uma forma aleatória na população, mas existem fatores de risco que determinam esta distribuição. A distribuição da malária no Brasil fornece um bom exemplo: esta doença é freqüente na Região Norte, ocorre principalmente entre operários empregados na construção de estradas, entre garimpeiros, entre migrantes e pessoas que ocasionalmente ali vão pescar ou caçar. Os prováveis fatores de risco associados a maior freqüência da malária nesta região estão relacionados, entre outros, com a maior facilidade para o contato entre o indivíduo suscetível e o aprofelino infectado e a maior suscetibilidade de algumas pessoas à infecção (migrantes sem contato prévio com o parasita).

Para entender e explicar as diferenças observadas no aparecimento e na manutenção de uma enfermidade na população humana, o raciocínio epidemiológico se direciona primeiramente a descrever e a comparar a distribuição das doenças com relação à *pessoa,* ao *lugar* e ao *tempo.*

Com relação à pessoa, a pergunta a ser formulada é: Quem adoece e por que adoece? O objetivo é identificar quais, como e por que as características das pessoas enfermas diferem das pessoas não-enfermas. As características pessoais estudadas são *as demográficas* (sexo, idade, grupo étnico etc.), *as biológicas* (níveis de anticorpos, hormô-

Tabela 3.1
Principais Diferenças entre Epidemiologia e Medicina Clínica

	Epidemiologia	*Medicina Clínica*
Objeto de estudo	População	Indivíduo
Diagnóstico de saúde	Levantamento de saúde	Diagnóstico individual
Objetivo do diagnóstico	Prevenção de doenças	Tratamento
Avaliação	Avaliação das ações e programas de saúde	Avaliação de cura
Ação	Planejamento de saúde	Atenção ao indivíduo

nios, pressão sangüínea etc.), *as sociais e econômicas* (nível socioeconômico, escolaridade, ocupação etc.), *as pessoais* (dieta, exercícios físicos, uso de álcool, uso de fumo etc.) e *as genéticas* (grupos sangüíneos, fator RH, tipo de hemoglobina etc.).

No que se refere ao lugar, a pergunta a ser respondida é: Onde a doença ocorre, e por que ocorre naquele lugar? O objetivo é determinar por que, em um área geográfica, uma enfermidade ou um grupo de enfermidades ocorre com maior freqüência quando comparada com outras áreas geográficas.

Com relação ao tempo, pergunta-se: Quando a doença ocorre e por que apresenta variações em sua ocorrência? Com relação ao tempo, o interesse maior é determinar se ocorreram mudanças (aumento ou decréscimo) na freqüência de determinada doença através do tempo, bem como compreender os mecanismos desta variação.

As informações obtidas em estudos epidemiológicos são utilizadas, juntamente com as informações obtidas de outras áreas do conhecimento, como medicina, biologia, genética, sociologia, demografia e bioestatística, com os seguintes objetivos:

Identificar a etiologia ou a causa das enfermidades. Procurar compreender e explicar a patogênese das doenças, incluindo sua forma de transmissão. A identificação dos fatores de risco ou causais de uma doença permite o desenvolvimento de programas de prevenção.

Estudar a história natural das enfermidades. Entender o curso ou seqüência das diversas etapas do desenvolvimento de uma doença através do tempo.

Descrever o estado de saúde das populações. Investigar a extensão das doenças nas populações através de medidas de morbidade e mortalidade. Estas medidas podem ser expressas em números absolutos, em proporções ou taxas.

Avaliar as intervenções ou programas de saúde. Investigar se ocorreram mudanças nos indicadores de saúde da população em decorrência do emprego de intervenções ou programas.

TRÍADE EPIDEMIOLÓGICA DE DOENÇAS

A transmissão e a manutenção de uma doença na população humana são resultantes do processo interativo entre o agente, o meio ambiente e o hospedeiro humano. As doenças têm sido classicamente descritas como resultantes da tríade epidemiológica conforme mostrado na Fig. 3.1. O agente é o fator cuja presença é essencial para ocorrência da doença; o hospedeiro é o organismo capaz de ser infectado por um agente, e o meio ambiente é o conjunto de fatores que interagem com o agente e o meio ambiente. Os vetores de doenças, como os mosquitos, os carrapatos, entre outros, são freqüentemente envolvidos neste processo. A classificação dos agentes de doenças é apresentada na Tabela 3.2.

Para que a interação aconteça é necessário que o hospedeiro seja suscetível. Fatores de suscetibilidade humana são determinados por uma variedade de fatores, incluindo os biológicos, genéticos, nutricionais e imunológicos. Os fatores do hospedeiro que podem ser associados ao aumento de risco para o aparecimento de doenças são apresentados na Tabela 3.3.

Tabela 3.2
Classificação dos Agentes de Doenças

Agentes	*Exemplos*
Agentes biológicos	Protozoários, metazoários, bactérias, fungos
Elementos nutritivos	Excesso: colesterol; deficiência: vitaminas, proteínas
Agentes químicos	Veneno, alérgenos, medicamentos
Agentes físicos	Traumas, radiação, fogo

O meio ambiente, conjunto de fatores que mantêm relações interativas entre o homem e o agente etiológico, pode ser classificado em biológico, social e físico:

Meio ambiente biológico: inclui reservatórios de infecção, vetores que transmitem as doenças (moscas, mosquitos, triatomíneos), plantas e animais.

Meio ambiente social: é definido em termos da organização política e econômica e da inserção do indivíduo dentro da sociedade.

Meio ambiente físico: inclui situação geográfica, recursos hídricos, poluentes químicos, agentes físicos e ambientais, que são os seus componentes. Temperatura, umidade e pluviosidade são variáveis climáticas que mais de perto se relacionam com as doenças.

As interações observadas para doenças infecciosas também são observadas para as doenças não-infecciosas. Embora algumas doença sejam de origem genética, o aparecimento destas doenças é também resultante da interação genética e dos fatores ambientais.

CONCEITOS EPIDEMIOLÓGICOS DE DOENÇAS

As doenças infecciosas são classificadas de acordo com o agente etiológico em protozoários, vírus, bactérias etc. Esta classificação, baseada em características biológicas do agente, é adequada sob vários aspectos, incluindo a prevenção. Entretanto, é também possível classificar as doenças por suas características epidemiológicas e, muitas vezes, esta classificação apresenta algumas vantagens na identifi-

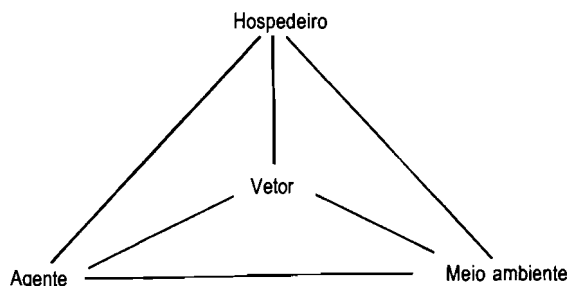



Fig. 3.1 — *A tríade epidemiológica de doenças.*

Tabela 3.3
Características do Hospedeiro

Fatores dos Hospedeiros	*Exemplos*
Demográficos	Sexo, idade, grupo étnico
Biológicos	Fadiga, estresse, estado nutricional
Sociais	Dieta, exercício físico, ocupação, acesso aos serviços de saúde
Resposta imune	Resistência natural a infecção; doença auto-imune
Suscetibilidade	
Resistência	

cação de medidas preventivas. De acordo com as características epidemiológicas, as doenças infecciosas podem ser classificadas das seguintes formas:

Formas de Disseminação

Veículo Comum

O agente etiológico pode ser transferido por fonte única, como a água, os alimentos, o ar. Pode ser resultante de exposição simples ao agente ou exposições continuadas por um determinado período de tempo. As infecções alimentares e a cólera (transmissão pela água) são exemplos de doenças transmitidas por veículo comum.

Propagação de Pessoa a Pessoa

O agente é disseminado através de contato entre indivíduos infectados e suscetíveis, por via respiratória (sarampo), oral-anal, genital (HIV) ou por vetores (leishmaniose, malária, doença de Chagas).

Porta de Entrada no Hospedeiro Humano

Trato respiratório (tuberculose), gastrintestinal (cólera), geniturinário (HIV), cutâneo (leishmaniose, doença de Chagas).

Reservatórios dos Agentes

Quando o homem é o único reservatório dos agentes a doença é classificada como uma antroponose (sarampo, filariose bancroftiana); quando o homem e outros vertebrados são reservatórios, a doença é classificada como uma zoonose (leishmaniose, doença de Chagas).

Ciclos de Agentes Infecciosos na Natureza

As doenças podem ser classificadas de acordo com os ciclos evolutivos dos agentes, desde o mais simples (homem homem: sarampo) aos mais complexos (1) homem hospedeiro intermediário homem: malária; (2) homem hospedeiro intermediário homem, incluindo formas de vida livre: esquistossomose).

Período de Incubação

Uma importante característica epidemiológica de doença é o período de incubação, que é definido como o intervalo entre a exposição ao agente (contato) e o aparecimento da enfermidade. As doenças infecciosas apresentam período de incubação específico, que depende diretamente da taxa de crescimento do agente infeccioso no organismo do hospedeiro e também de outros fatores, como a dose do agente infeccioso, a porta de entrada do agente e o grau de resposta imune do hospedeiro. Este mesmo conceito é aplicável às doenças não-infecciosas. Como exemplos de períodos de incubação para algumas doenças, podemos citar: para a malária por *Plasmodium falciparum* é de 12 dias, para a amebíase é entre duas e quatro semanas, para a esquistossomose entre duas e seis semanas.

Doenças Clínicas e Subclínicas

Em muitas doenças, a proporção de indivíduos infectados sem sinais ou sintomas clínicos (doença subclínica) pode ser bem maior do que a proporção de indivíduos que apresentam sintomas clínicos (doença clínica). Por não apresentarem manifestações definidas, estas infecções não são de início clinicamente diagnosticáveis. Entretanto, as infecções sem sintomas clínicos são importantes do ponto de vista epidemiológico e, dependendo da doença, esta fase pode ser de alta transmissibilidade. A Fig. 3.2 apresenta a metáfora do *iceberg*, ou seja, para determinadas doenças, igual ao *iceberg*, grande parte da história natural fica submersa. Este modelo apresenta a relação existente entre o número de indivíduos infectados, sem e com sintomas clínicos. A doença subclínica ou inaparente pode incluir: (1) doença pré-clínica: inicialmente não é detectável através de sintomas clínicos, no entanto, progride para a forma clínica; (2) doença subclínica: permanece em forma subclínica, sendo detectável através de exames sorológicos (anticorpos); (3) doença latente: infecções em que o agente permanece em forma latente, não se multiplica.

Dinâmica da Distribuição das Doenças na População

As doenças se distribuem nas populações em períodos epidêmicos, em períodos interepidêmicos ou esporádicos e endêmicos.

Endemia

É definida como a presença constante de uma doença em uma população de determinada área geográfica; pode também referir-se à prevalência usual de uma doença em um grupo populacional ou em uma área geográfica. As doenças parasitárias, em sua grande maioria, se manifestam como endemias, no Brasil e no mundo.

Epidemia

É conceituada como a ocorrência de uma doença em uma população, que se caracteriza por uma elevação progressiva, inesperada e descontrolada, ultrapassando os valores endêmicos ou esperados. Algumas doenças en-

Doença clínica

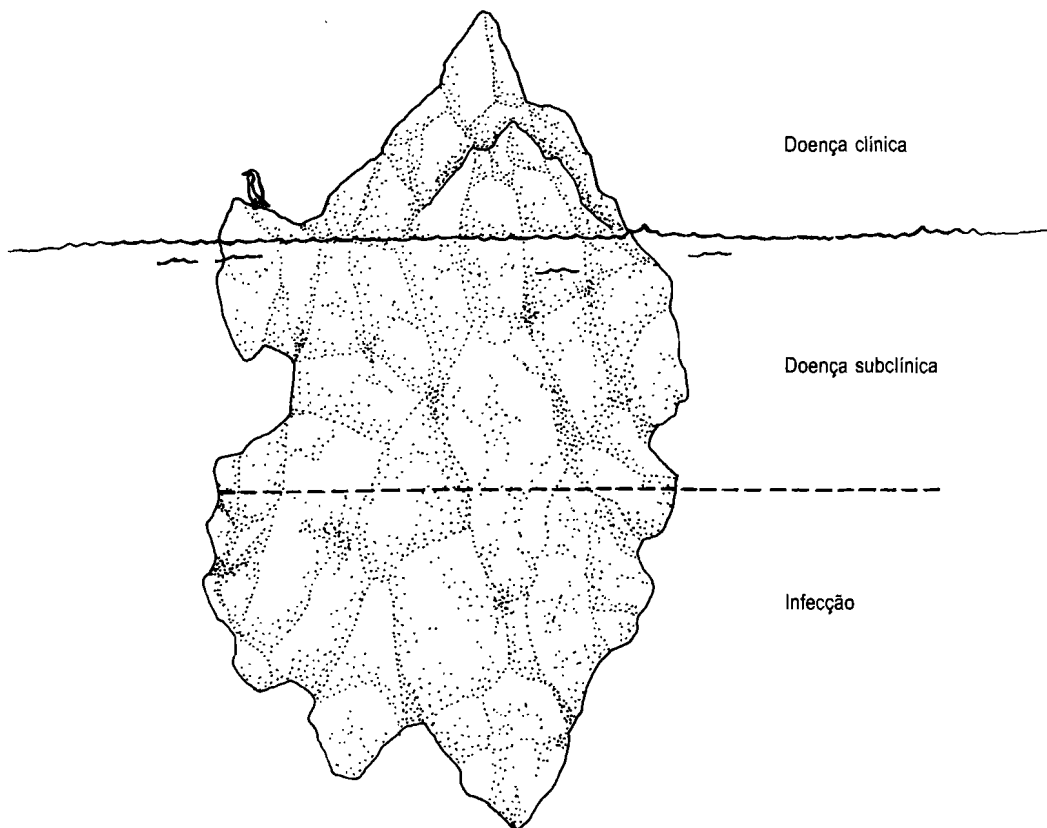
Doença subclínica

Infecção

Fig. 3.2 — *A metáfora do* iceberg *para doenças infecciosas.*

dêmicas podem, eventualmente, se manifestar em surtos epidêmicos (Fig. 3.3).

Como determinar se existe um excesso no número esperado de casos de uma doença? Não existe resposta precisa para esta questão. Geralmente, o Serviço de Vigilância Epidemiológica de um país, através do acompanhamento da ocorrência de doenças, pode determinar qual é o número usual ou o nível esperado para cada doença. É considerada a existência de uma epidemia quando o número de casos excede o valor esperado, tendo como base a experiência passada da doença em uma determinada população. Este nível esperado varia com as diferentes doenças e circunstâncias. Nos dias de hoje um único caso de varíola excederá o valor esperado, uma vez que a doença foi erradicada do globo terrestre. As epidemias podem ocorrer tanto em doenças infecciosas como nas doenças não-infecciosas. Não existe uma especificação sobre a extensão geográfica de uma epidemia, que pode ser restrita a um bairro ou atingir uma cidade, um estado ou um país. Pode estender-se por diferentes períodos de tempo: horas (infecções alimentares), semanas (gripes) ou vários anos (AIDS). Atualmente, a leishmaniose visceral tem-se manifestado em várias regiões, principalmente na periferia das cidades, em número de casos acima do esperado, caracterizando-se em surto epidêmico.

Pandemias

São as epidemias que ocorrem ao mesmo tempo em vários países. A peste bubônica, na Idade Média, e a gripe espanhola, no início do século XX, são exemplos de pandemias que ocorreram na humanidade. Atualmente, a AIDS, por ser epidêmica em vários países, é considerada pela Organização Mundial da Saúde uma pandemia.

Imunidade de Rebanho (Imunidade de Grupo)

A imunidade individual reduz a probabilidade do indivíduo de desenvolver uma doença particular, quando exposto a um agente infeccioso. A imunidade de rebanho

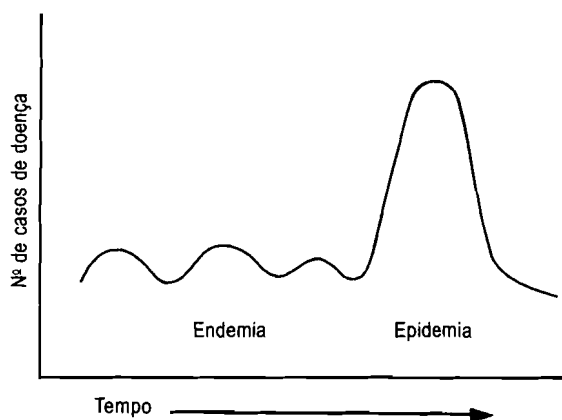



Fig. 3.3 — *Conceitos de endemia e epidemia.*

ou de grupo indica a proporção de indivíduos imunes, em uma comunidade ou em um grupo populacional, que dificulta o contato entre infectados e suscetíveis. Esta imunidade age como uma barreira, decrescendo a probabilidade de introdução e manutenção de uma agente infeccioso, embora ainda exista um número de indivíduos suscetíveis na população. Um aspecto importante deste conceito é o de que não é necessário imunizar uma população inteira para prevenir a ocorrência de uma doença. A imunidade de grupo é doença específica.

MEDIDAS PREVENTIVAS

A história natural, entendida com a seqüência de eventos que acontecem no desenvolvimento de uma doença, pode ser esquematizada didaticamente em quatro fases, como apresentado na Fig. 3.4.

Este conhecimento tem aplicações práticas, não só no emprego de terapêuticas específicas como também na definição dos métodos de prevenção e controle. As medidas preventivas podem ser divididas em três diferentes níveis:

Prevenção Primária

Medidas que procuram impedir que o indivíduo adoeça, controlando os fatores de risco; agem, portanto, na fase pré-patogênica ou na fase em que o indivíduo encontra-se sadio ou suscetível. Podem ser primordiais (moradia adequada, saneamento ambiental, incluindo tratamento de água, esgoto e coleta de lixo, educação, alimentação adequada, áreas de lazer) e específicas (imunização, equipamento de segurança, uso de camisinha, proteção contra acidentes). As ações de controle de vetores, por interromperem os ciclos biológicos dos agentes infecciosos na natureza, são medidas de prevenção primária específica (exemplo: uso de inseticida para controle de triatomíneos que são os vetores do *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas). A prevenção primária pode envolver duas estratégias, ser direcionada para grupos populacionais com o objetivo de uma redução média do risco de adoecer ou dirigida para indivíduos que estejam sujeitos a maior exposição a um fator de risco.

Prevenção Secundária

Medidas aplicáveis aos indivíduos que se encontram sob a ação do agente patogênico (fase subclínica ou clínica). Estas medidas procuram impedir que a doença se desenvolva para estágios mais graves, que deixe seqüelas ou provoque morte. Entre estas medidas, estão o diagnóstico da infecção ou da doença e o tratamento precoce.

Prevenção Terciária

Consiste na prevenção da incapacidade através de medidas destinadas à reabilitação, aplicadas na fase em que esteja ocorrendo ou que já tenha ocorrido a doença. Entende-se como o processo de reeducação e readaptação de pessoas acometidas por acidentes ou que estejam com seqüelas em decorrência de alguma doença. Inclui a reabilitação (impedir a incapacidade total), a fisioterapia, a terapia ocupacional, as cirurgias de reparo e a colocação de próteses. O implante de marcapasso em pacientes com doença de Chagas é um exemplo de prevenção terciária. Muitas vezes a prevenção secundária e a terciária são aplicadas em conjunto.

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Como já conceituamos anteriormente, a epidemiologia é uma ciência essencialmente comparativa, que estuda enfermidades e fenômenos correlatos em diferentes intervalos de tempo, em diferentes lugares e em diferentes populações. Estas investigações são realizadas através de estudos epidemiológicos, que são classificados em dois grupos principais: os estudos de observação e os experimentais.

Estudos de Observação

Estudos em que o investigador observa e analisa a ocorrência de enfermidades em grupos da população humana.

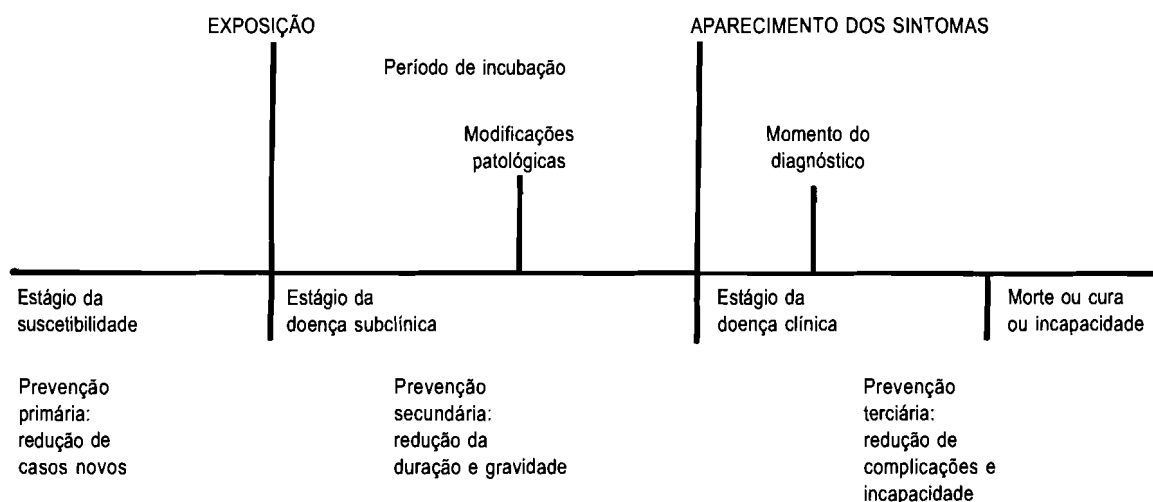



Fig. 3.4 — *História natural das doenças e medidas de prevenção.*

Os grupos a serem estudados podem ser selecionados como doente e não-doentes ou expostos e não-expostos a um determinado fator de risco.

Estudos Experimentais

Estudos em que o investigador exerce um controle sobre os grupos populacionais (experimental e controle) que estão sendo estudados, decidindo quais serão expostos a uma possível medida preventiva ou terapêutica ou o fator de risco. Os testes de vacinas e drogas realizados em populações humanas que utilizam o delineamento experimental são conhecidos como ensaios clínicos.

MEDINDO SAÚDE E DOENÇA

O conceito de saúde definido pela Organização Mundial da Saúde, em 1948, é: "O estado de completo bem-estar físico, mental e social e não simplesmente a ausência de doenças ou enfermidades."

O enfoque da epidemiologia é o de identificar indivíduos nos estágios iniciais da doença ou identificar indivíduos que, embora não tenham desenvolvido a doença, apresentem maior probabilidade de vir a desenvolvê-la. Estes indivíduos são identificados através das características ou dos fatores de risco que estão associados à maior probabilidade de ocorrência de doenças. Estes fatores, após serem identificados, devem ser observados para que a enfermidade seja diagnosticada precocemente (prevenção secundária) ou para que sejam empregadas medidas que modifiquem os fatores de risco (prevenção primária), com o objetivo de se alcançar o estado de saúde. Este grupo populacional é denominado população de risco, ou seja, parte da população suscetível a uma determinada doença. São considerados os fatores individuais (intrínsecos) e ambientais (extrínsecos).

Como Medir Doença e Morte em uma População?

A doença e a morte podem ser expressas através de números absolutos de casos de doenças ou mortes. A principal limitação na utilização de números absolutos é a de não permitir comparações, porque não leva em consideração o tamanho da população que se encontra sob o risco de adoecer ou morrer. A maior aplicabilidade de números absolutos é no planejamento das ações de saúde por expressar o número de doentes existentes em uma população; é uma medida da carga de doença ou de morte em uma população. Como exemplo, o conhecimento do número de pessoas com esquistossomose em um determinado município auxilia o serviço de saúde a planejar a quantidade de medicamento necessária para o tratamento desta doença.

A medida ideal para expressar doenças ou mortes em uma população é a taxa, que é caracterizada pelos seguintes componentes:

numerador = números de eventos;
denominador = população em risco;
tempo = período de tempo definido.

A taxa é padronizada para comparações e permite comparar ocorrência de doenças ou de mortes em diferentes populações, áreas geográficas e períodos de tempo. É a medida que mais claramente expressa a probabilidade de adoecer ou de morrer, por levar em consideração a população em risco. Por convenção, as taxas são publicadas por 10^n (100, 1.000, 10.000, 100.000 etc.) habitantes; este índice é arbitrário, adotado para evitar taxas fracionárias. As taxas utilizadas em epidemiologia medem morbidade e mortalidade.

Taxa de Morbidade

A morbidade, medida de freqüência de doenças, é operacionalizada por duas taxas distintas, que são as taxas de prevalência e de incidência. Os dados sobre as freqüências de doenças, para cálculo destas taxas, são obtidos nos serviços de saúde, em hospitais, ambulatórios, nos registros especiais de doenças ou através de inquéritos populacionais. Estas taxas podem ser específicas por doenças, calculadas para diferentes grupos etários, sexo e regiões geográficas.

Taxa de Incidência

A taxa de incidência é definida como o número de casos novos (recentes) de uma doença que ocorreu em uma população em um período de tempo definido.

Exemplo: entre 800 crianças pré-escolares de um município, foram diagnosticados quatro casos novos de leishmaniose visceral durante o ano de 1999:

Taxa de Incidência: 4/800 = 0,005 = 5 casos de leishmaniose visceral po 1.000 crianças no ano de 1999.

A taxa de incidência estima o risco de adoecer. Este risco por uma determinada doença pode ser estimado para um grupo específico da população, por sexo, por grupo etário ou para um grupo exposto a um fator de risco específico. O denominador da taxa de incidência representa o número de pessoas que se encontram em risco de desenvolver a doença ou que, potencialmente, podem vir a adquirir a doença e passar a fazer parte do numerador. Para que seja determinada a taxa de incidência de uma doença é necessário acompanhar a população prospectivamente, durante um período de tempo, e registrar o aparecimento de casos novos desta doença. Um dos problemas no cálculo da taxa de incidência é o do diagnóstico no início da infecção. Para algumas doenças, o aparecimento é mais facilmente diagnosticado, como é o caso da malária; entretanto, para outras doenças, como a doença de Chagas e a esquistossomose, por não apresentarem sintomas característicos, o início da infecção é difícil de ser identificado. Nestas doenças, nem sempre o diagnóstico coincide com o momento da infecção.

Para o cálculo das taxas de incidência são necessários dados populacionais que irão compor o denominador. Estes dados nem sempre estão disponíveis, e muitas vezes as estimativas usadas podem superestimar ou subestimar estas taxas.

Taxa de Prevalência

A taxa de prevalência é definida pelo número de pessoas afetadas por uma determinada doença, em uma população em um tempo específico, dividido pelo número de pessoas da população naquele mesmo período.

Exemplo: entre 400 crianças de uma comunidade submetidas ao exame parasitológico de fezes no início do ano de 1999, foram encontradas 40 com exame positivo para *Ascaris lumbricoides*.

Taxa de prevalência = 40/400 = 0,1 = 10 casos por 100 crianças ou 10% das crianças da comunidade estavam com *Ascaris lumbricoides* no ano de 1999.

Os fatores que afetam a taxa de prevalência são apresentados na Fig. 3.5. A taxa de prevalência é normalmente expressa em porcentagem. Tem aplicabilidade nos planejamentos de saúde e no acompanhamento das mudanças no perfil de doenças em populações que se encontram sob intervenção de programas de saúde. Esta taxa expressa a carga de doença em uma população, refletindo a situação do momento. Para o cálculo da taxa de prevalência são também necessários os dados populacionais.

Qual é a diferença entre prevalência e incidência? A prevalência pode ser vista como uma fotografia da doença na população estudada; identificam-se os doentes e não-doentes em um determinado momento. Por não levar em consideração a duração da doença, ou seja, o momento em que a infecção ocorreu, não mede o risco de adoecer. A incidência, por incluir somente os casos novos, estima o risco de adoecer. Estes conceitos podem ser visualizados na Fig. 3.6 e na Tabela 3.4. A relação entre prevalência e incidência pode ser expressa como:

Prevalência = Incidência x Duração da doença

Taxa de Mortalidade

A fonte de dados utilizada para cálculo das estatísticas de mortalidade é o atestado de óbito. A causa da morte (causa básica, que levou à morte) é codificada de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID) utilizada por todos os países. As taxas de mortalidade são publicadas, no Brasil, pelo Ministério da Saúde e são calculadas pela causa básica da morte, por região geográfica, por sexo e por faixa etária. Esta taxa pode ser afetada em seu numerador pela qualidade do preenchimento dos atestados de óbito, pela existência de cemitérios clandestinos que não exigem atestados para sepultamento, pelos registros da morte no local em que ocorreu e não no local de residência, impossibilitando em alguns casos estimar corretamente mortes por região geográfica. As modificações que ocorrem na definição de uma doença podem ter um significativo efeito na estimativa da causa da morte, principalmente, quando se analisa a tendência temporal da doença. Estas modificações geralmente ocorrem devido à melhoria de técnicas de diagnóstico. O

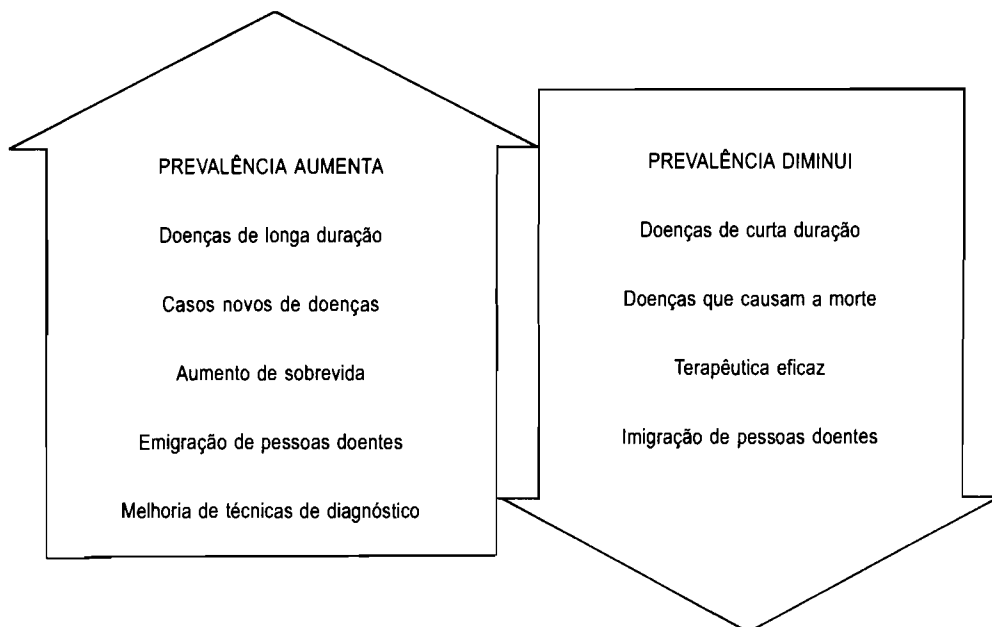



Fig. 3.5 — *Fatores que influenciam a taxa de prevalência.*

Tabela 3.4
Comparação entre Incidência e Prevalência

Incidência	*Prevalência*
Probabilidade de desenvolver a doença	Probabilidade de ter tido a doença
Numerador: somente casos novos	Numerador: casos novos e antigos
Requer acompanhamento da população	Não requer acompanhamento da população
Não depende da duração da doença	Depende da duração da doença (doença de longa duração aumenta a taxa de prevalência)

denominador é composto pelo número de pessoas existentes no meio do período, regra que é estabelecida visando a uma melhor aproximação do número de pessoas existentes; esta padronização é importante, pois a população modifica com o tempo.

$$\text{Taxa de Mortalidade} = \frac{\text{Número total de mortes em uma população, em um período de tempo definido}}{\text{Número de pessoas existentes nesta população no meio do período}}$$

A taxa de mortalidade infantil expressa óbitos em menores de 1 ano por 1.000 nascidos vivos. É muito utilizada para comparar condições de saúde entre países. Expressa a qualidade de vida, sendo empregada para orientar ações específicas relacionadas à saúde materno-infantil.

MEDIDAS DE RISCO

As comparações entre grupos de indivíduos expostos a fatores de risco em diferentes gradientes de exposição e períodos de tempo podem ser utilizadas para calcular o risco de adoecer que afetará a saúde.

Risco

O risco é definido como a probabilidade de ocorrência de um evento (doença ou morte) em um indivíduo, membro de uma população, em um tempo definido. Indica, portanto,

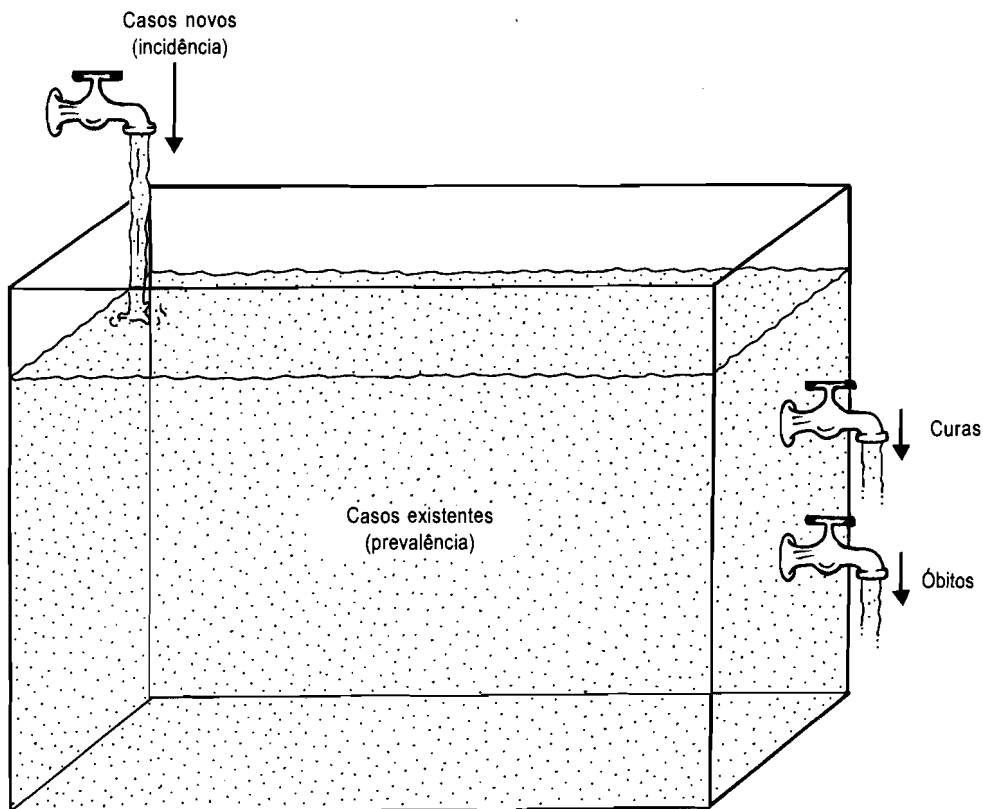



Fig. 3.6 — *Relação entre prevalência e incidência.*

a probabilidade do indivíduo de passar de um estado de saúde para doença. As principais medidas que expressam risco são:

Risco Relativo (RR)

É a razão (divisão) do risco de adoecer entre um grupo *exposto* (numerador) e um grupo *não-exposto* (denominador) a um determinado fator de risco ou característica. É a razão entre as taxas de incidência nos indivíduos expostos e não-expostos.

O resultado deste cálculo é expresso em número absoluto. O RR mede a força de associação existente entre cada fator e a doença, sendo importante em estudos de etiologia ou causas de doença. A probabilidade de uma doença ocorrer pode resultar da ação de um ou mais fatores de risco.

Risco Atribuível (RA)

É a proporção de doença, em um grupo populacional, que pode ser atribuída a um determinado fator de risco; mede a quantidade de doença que poderia ser prevenida se a exposição ao fator de risco em questão fosse evitada. Como exemplo: estima-se que 80% das neoplasias de pulmão que ocorrem atualmente estão associadas ao hábito de fumar (tabagismo). O RA é importante em saúde pública na definição de prioridades para aplicação de medidas preventivas.

CAUSALIDADE EM EPIDEMIOLOGIA

As associações estatísticas encontradas entre o fator de risco e a doença podem ser explicadas como uma associação espúria (artefactual), uma associação indireta ou uma associação causal ou etiológica.

Associação Espúria ou Artefactual

É uma associação falsa, resultante de vícios identificados no estudo. Estes erros podem ser introduzidos na coleta de informações, na seleção dos participantes do estudo, no diagnóstico da doença ou na análise de dados. A existência de uma associação espúria pode ser descartada se os estudos forem bem planejados e bem conduzidos.

Associação Indireta

É a associação entre a enfermidade e o fator de risco, criada pela presença de uma outra característica (conhecida ou não), associada tanto à enfermidade quanto ao fato de risco estudado.

Associação Causal ou Etiológica

Inicialmente, é necessário conceituar "causa" na interpretação dos fenômenos biológicos. O entendimento de causas de doenças é importante, não só no campo da prevenção, mas também no diagnóstico e na aplicação de terapêutica adequada. Não existe um consenso sobre o conceito de causa em epidemiologia e em outras ciências; nenhuma definição é totalmente apropriada para as diversas áreas do conhecimento.

A causa de uma doença pode ser considerada como um evento, condição ou característica, ou a combinação destes fatores, que são importantes no desenvolvimento da doença. Logicamente a causa deve preceder a doença.

Historicamente, no início do século XX, a causa de uma doença era conceituada como "o fator necessário e suficiente para a ocorrência da doença". Este conceito era adequado para uma época em que se acreditava que as doenças ocorriam devido à presença de uma agente único (microrganismo). Implicava a existência de uma relação 1:1 entre o fator e a doença, ou seja: quando o fator estivesse presente, a doença teria que ocorrer; e quando a doença ocorresse, o fator teria que estar presente. As regras clássicas que determinavam se um organismo era considerado o agente causal são conhecidas como "postulado de Koch", e podem ser enunciadas como se segue:

- o organismo tem que ser encontrado em todos os casos de doença;
- tem que ser isolado de pacientes e crescer em cultura pura;
- quando a cultura pura for inoculada em animais suscetíveis ou no homem, tem que reproduzir a doença.

Portanto, para ser considerado um agente causal, de acordo com estes postulados, o fator (microrganismo) tem que ser uma condição necessária e suficiente para a ocorrência da doença. Todavia, estas condições nem sempre são satisfeitas, mesmo em doenças infecciosas. Por exemplo, na doença de Chagas, o isolamento do *Trypanosoma cruzi* de indivíduos doentes nem sempre é possível e, muitas vezes, o indivíduo pode estar infectado sem manifestação clínica da doença.

Atualmente, a teoria unicausal (causa única) não mais explica a ocorrência de doenças. Aceita-se que a ocorrência de doenças seja resultante de interações de causas múltiplas. Em geral, não é preciso identificar todos fatores para que seja possível uma prevenção efetiva. Muitas vezes, a remoção de um fator de risco pode interferir na ação de outros componentes e, então, prevenir a doença.

Desta maneira, em saúde pública, é razoável adotar um conceito mais pragmático de *causalidade*. Uma relação causal deve ser aceita quando existirem evidências indicando que fatores etiológicos são parte integrante de um complexo de circunstâncias que aumentam a probabilidade da ocorrência da doença, e que a redução de um ou mais destes fatores reduz a freqüência da doença.

A expressão "fator de risco" é usada para descrever fatores que são positivamente associados à probabilidade de desenvolver a doença, mas que não são suficientes para causar a doença. Alguns fatores de risco são associados a várias doenças e algumas doenças são associadas a vários fatores de risco. Os estudos epidemiológicos procuram estabelecer a contribuição relativa de cada fator na ocorrência da doença e a redução da doença devido à eliminação de cada fato. A identificação de fatores de risco é um passo importante para a chamada prevenção primária (aquela que

atua antes do aparecimento da doença) e na prevenção secundária, na identificação de grupos de alto risco (aquela que atua quando a doença já se instalou, buscando diagnóstico precoce nesses grupos).

Quatro tipos de fatores de risco fazem parte do processo de causalidade de doenças. Todos podem ser necessários, mas raramente são suficientes para causar uma doença:

1. *Fatores predisponentes,* como idade, sexo e doenças prévias, criam um estado de suscetibilidade do indivíduo ao agente da doença.

2. *Fatores facilitadores*, como desnutrição, moradia inadequada, falta de saneamento e falta de atenção médica, favorecem o desenvolvimento da doença.

3. *Fatores precipitantes*: são os agentes específicos associados ao início da doença, devendo sempre estar presente — são os agentes biológicos (parasitas, vírus, bactérias).

4. *Fatores agravantes*: são os fatores que, quando a exposição é repetida, podem agravar ou estabelecer o estado de doença.

Um associação entre um fator de risco e uma doença é causal quando sua presença aumentar a probabilidade da ocorrência da doença e sua ausência diminuir esta probabilidade. A Fig. 3.7 apresenta a cadeia de causalidade para leishmaniose. A *Leishmania* sp. é o agente necessário, mas não suficiente para que a infecção ocorra.

Avaliar uma associação observada entre um fator de risco e uma doença consiste essencialmente em distinguir as três hipóteses sugeridas: *artefactual, indireta* ou *causal*. Se um estudo é bem planejado e conduzido, a hipótese artefactual deverá ser uma explicação pouco provável para a associação estatística observada.

O grande desafio de um estudo epidemiológico consiste em determinar se a associação observada é indireta ou se

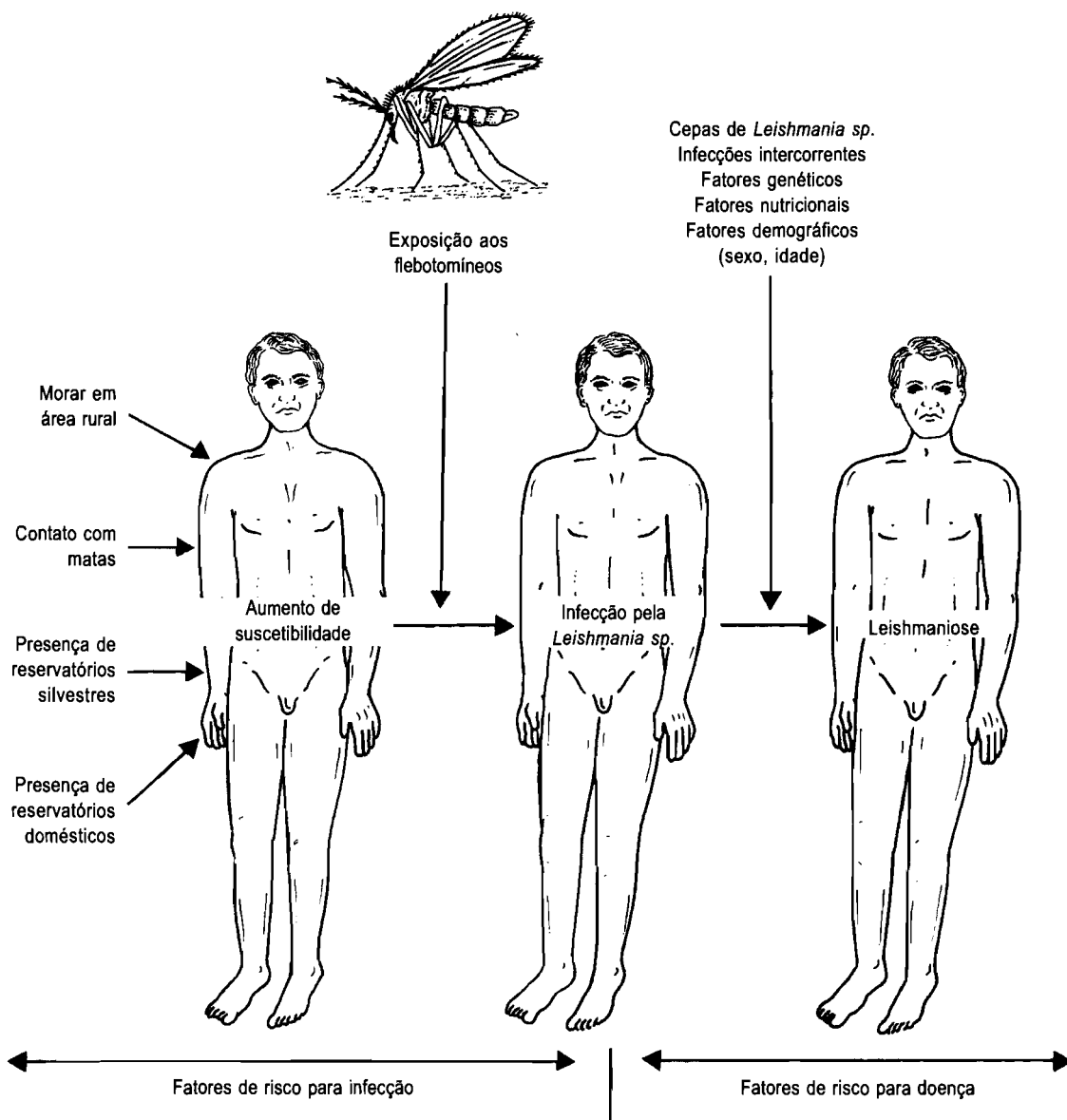
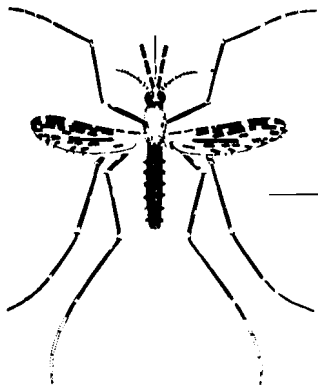



Fig. 3.7 — *Cadeia de causalidade na leishmaniose.*

tem significado etiológico (causal). As evidências mais diretas de uma relação causal entre o fator de risco e a doença seriam fornecidas pelos estudos experimentais e pela determinação dos mecanismos biológicos. Os estudos experimentais conduzidos em populações humanas fornecem uma prova absoluta da associação causal. Entretanto, por questões éticas, estes estudos praticamente não são realizados. Os experimentos conduzidos em animais também poderiam fortalecer uma hipótese causal, mas nem sempre podem ser generalizados para populações humanas. A determinação da patogênese, ou seja, o conhecimento da seqüência de eventos que vão da exposição à manifestação clínica da doença, poderia explicar o mecanismo causal. No entanto, o conhecimento atual dos mecanismos biológicos raramente permite um entendimento completo das seqüências de eventos em uma doença.

Os estudos epidemiológicos fornecem evidências indiretas que permitem diferenciar entre uma associação causal e uma associação indireta. *Inferência causal* é a expressão utilizada para determinar se a associação observada em um estudo epidemiológico é etiológica. Algumas evidências epidemiológicas, que devem ser consideradas para inferência causal, são:

- *relação temporal:* a causa deve perceber o efeito;
- *consistência da associação:* os resultados devem ser semelhantes em diferentes estudos, diferentes populações, diferentes locais;
- *força de associação*: magnitude do risco relativo; quanto maior o risco, maio é a evidência de uma associação;
- *grau de exposição:* existência da resposta à dose ou a diferentes gradientes de exposição;
- *plausibilidade biológica*: os resultados devem ser consistentes com os conhecimentos existentes.

As inferências derivadas dos estudos epidemiológicos não devem ser feitas isoladamente; devem sempre ser consideradas juntamente com todas as informações biológicas relevantes. As evidências epidemiológicas e biológicas devem se somar para mostrar que a hipótese causal é a mais provável. Infelizmente, nem sempre é possível quantificar o grau de certeza atingido por todas as evidências em favor de uma hipótese causal; um certo grau de subjetividade pode permanecer. Entretanto, mesmo que a hipótese causal seja somente provável, os conhecimentos adquiridos são muitas vezes suficientes para a aplicação de medidas preventivas e ações de saúde pública.

Classificação dos Seres Vivos

4

David Pereira Neves

O número dos seres vivos existentes na Natureza é tão grande que, para serem estudados, têm que ser agrupados conforme sua morfologia, fisiologia, estrutura, filogenia etc. Esse agrupamento obedece a leis e possui um vocabulário próprio. A seguir, citaremos alguns termos fundamentais e sua significação:

CLASSIFICAÇÃO

"É a ordenação dos seres vivos em classes, baseando-se no parentesco, semelhança ou ambos" (Simpson).

NOMENCLATURA

"É a aplicação de nomes distintos a cada uma das classes reconhecidas numa dada classificação" (Simpson).

TAXONOMIA

"Taxonomia é o estudo teórico da classificação, incluindo as respectivas bases, princípios, normas e regras" (Simpson).

SISTEMÁTICA

Sistemática é o estudo científico das formas de organismos, sua diversidade e toda e qualquer relação entre elas" (Simpson).

Os termos taxonomia e sistemática geram muita confusão. Em outras palavras, pode-se dizer que "a taxonomia reconhece, classifica e identifica os seres vivos, enquanto a sistemática estuda as características físicas, fisiológicas ou comportamentais para permitir a classificação".

A classificação dos seres vivos deve ser feita baseada em vários aspectos da biologia e morfologia. Algumas vezes, no entanto, a classificação é baseada unicamente na morfologia externa do animal. Vemos, portanto, que existem dois tipos de classificação: o natural e o artificial. No primeiro, os trabalhos são baseados na filogenia (relacionamento da espécie estudada com outros menos evoluídos ou fósseis); na ontogenia (formação e desenvolvimento da espécie, desde ovo até adulto); na fisiologia, morfologia e, muitas vezes, na ecologia e etologia. No segundo, os trabalhos são baseados exclusivamente na morfologia externa da espécie, sendo esse tipo, por conseguinte, passível de erro. De alguns anos para cá, ao lado dos outros critérios para clasificação, têm sido largamente empregados critérios bioquímicos, com grande sucesso.

NOMENCLATURA ZOOLÓGICA

A designação científica é regulada por regras de nomenclatura promulgadas em congressos e denominadas Regras Internacionais de Nomenclatura Zoológica. Resumidamente, apresentaremos alguns itens mais importantes:

a. O ponto de partida para a nomenclatura binária (gênero e espécie) é a 10ª edição do *Systema Naturae*, de Carl von Linné (Linnaeus), 1758.

b. A *unidade taxonômica* (unidade, grupo etc.) denomina-se *táxon* (plural *taxa*), que pode corresponder a diversos níveis de classificação ou *categoria taxonômica*, que em zoologia são sete: reino, filo, classe, ordem, família, gênero, espécie.

c. A nomenclatura das espécies deve ser latina e binominal, ou seja, a espécie é designada por duas palavras: a primeira represente o *gênero* (deve ser escrita com a primeira letra maiúscula); a segunda a *espécie* considerada (deve ser escrita com letra minúscula, mesmo quando for nome de pessoa). Estas palavras devem ser sempre *grifadas* ou escritas em itálico.

d. Quando a espécie possui subespécie, essa palavra virá em seguida à da espécie, sem nenhuma pontuação. Ex.: *Culex pipiens fatigans-Culex* = gênero; *pipiens* = espécie; *fatigans* = subespécie.

e. Quando a espécie possui subgênero, este virá interposto entre o gênero e a espécie, separado por parênteses. Ex.: *Anopheles (Kerteszia) cruzi. Anopheles* = gênero; (*Kerteszia*) = subgênero; *cruzi* = espécie.

Outras categorias são escritas baseadas no gênero-tipo e acrescentando-se uma desinência própria.

Assim temos:

Tribo	acrescenta-se *ini.*	Ex.: *Culicini*
Subfamília	acrescenta-se *inae.*	Ex.: *Culicinae*
Família	acrescenta-se *idae.*	Ex.: *Culicidae*
Superfamília	acrescenta-se *oidea.*	Ex.: *Oxyuroidea*

f. Quando se vai descrever uma espécie, seu nome deve ser simples, homenageando uma pessoa ilustre, ou elucidativo (o nome representa alguma característica da espécie). A grafia deve ser sempre em latim ou latinizada. Quando for nome de homem, acrescenta-se um *i* e *ae* quando for mulher. Por exemplo: *cruzi, guimaraesi, mariae* etc. Além disso o autor deve apresentar a descrição completa, inclusive citando a bibliografia especializada. Caso uma espécie descrita entre em sinonímia, ou seja, quando outro autor já tenha descrito aquela mesma espécie, terá validade a que for mais antiga (Lei da Prioridade).

g. Havendo necessidade de escrever o nome de uma espécie num trabalho, a primeira indicação deverá ter a citação do autor. Por exemplo, *Polygenis guimaraesi,* Linardi, 1978.

h. Caso o nome da espécie tenha sido escrito por um autor e, posteriormente, reescrito por outro porque havia alguma incorreção no primeiro, a grafia completa da espécie deverá conter o nome do primeiro autor entre parênteses. Ex.: *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762). Esta grafia indica que outro autor redescreveu essa espécie, anteriormente descrita por Linnaeus, em 1762.

Espécie

É definida como sendo uma coleção de indivíduos que se assemelham tanto entre si como os seus ascendentes e descendentes. Essa identidade de caracteres — caracteres específicos — é regulada por genes específicos e homozigóticos e reprodutivamente isolada de outros grupos semelhantes.

Subespécie

Dá-se esse nome quando alguns indivíduos de determinada espécie destacam-se do resto do grupo por possuírem uma característica excepcional ou um conjunto de pequenas diferenças da forma específica típica, que se perpetuam nas gerações seguintes.

Alguns autores usam subespécies como sinônimo de raça ou variedade. Entretanto, achamos mais válido empregar subespécie como designação própria, definida acima, e raça ou variedade (aí sim, essas palavras são sinônimas) quando a diferença é fisiológica ou de hospedeiro. Por exemplo: *Sarcoptes scabiei,* variedade *suis* (sarna de porco); *S. scabiei*, variedade *cannis* (sarna de cão) etc.

Gênero

Quando várias espécies apresentam caracteres comuns para reuni-las num grupo, dá-se a esse grupo o nome de gênero. Dessa forma vemos que, freqüentemente, um gênero pode possuir várias espécies e subespécies.

Segundo esse raciocínio, isto é, agrupamento de caracteres afins, nós teremos a tribo, subfamília, família, superfamília, ordem, classe e, finalmente, o ramo, ou filo, e reino.

Assim, se fôssemos classificar o pernilongo transmissor da malária em nosso meio, teríamos:

Reino	Animal
Filo	Arthropoda
Classe	Insecta
Ordem	Diptera
Família	Culicidae
Subfamília	Anophelinae
Tribo	Anophelini
Gênero	*Anopheles*
Subgênero	*Nyssornynchus*
Espécie	*A. (N.) darlingi*

Outros termos importantes:

Espécie-Tipo. É a primeira espécie descrita que denomina um gênero.

Gênero-Tipo. É o primeiro gênero descrito que denomina uma família (isto é, o nome da família tem como base um gênero — o gênero-tipo).

Tipos. Quando se descreve uma espécie, ela é baseada em um ou mais exemplares, que devem ser guardados em museus próprios. Esses exemplares (ou apenas um) são os tipos, que podem ter as seguintes variações:

Holótipo ou Tipo. É um exemplar que foi descrito e guardado em museu próprio (pode ser um exemplar macho ou fêmea).

Alótipo. É a espécie-tipo descrita e também guardada, mas de sexo oposto ou holótipo usado.

Síntipo. São vários exemplares de uma mesma espécie, mas descritos e guardados juntos, isto é, dois ou mais exemplares utilizados na proposição original de um nome.

Parátipo. É o exemplar escolhido como espécie-tipo, entre vários descritos e guardados juntos.

Lectótipo. Quando, em uma espécie descrita, não foi escolhido o exemplar-tipo (holótipo), seleciona-se um para ser o tipo, isto é, lectótipo.

Neótipo. Quando o holótipo se perdeu, seleciona-se novo exemplar-tipo.

Topótipo. O local onde se capturou a espécie-tipo.

GRUPOS DE INTERESSE EM PARASITOLOGIA

Os animais que parasitam os humanos estão incluídos em cinco grandes filos: Protozoa (animais unicelulares), Platyhelminthes (vermes achatados), Nematoda (vermes redondos), Acantocephala (vermes arredondados, com pseudo-segmentação e apresentando uma probóscida armada de ganchos) e Arthropoda (insetos e ácaros em geral).

Antes do estudo de cada filo, faremos sua descrição sumária e apresentaremos a classificação mais moderna, em forma de quadro sinóptico. Para cada espécie de interesse parasitológico no Brasil, daremos a sua morfologia, biologia, métodos de diagnóstico, epidemiologia, profilaxia e citações das drogas mais eficazes para a terapêutica.

CLASSIFICAÇÃO DOS PARASITOS SEGUNDO OS MODOS DE TRANSMISSÃO

Para efeito prático mostraremos no quadro abaixo uma classificação dos parasitos conforme os seus mecanismos de transmissão.

Este quadro visa, unicamente, possibilitar ao estudante um entendimento global do relacionamento dos parasitos com os humanos e o meio ambiente, facilitando o estudo nos capítulos próprios, dos aspectos epidemiológicos e profiláticos de cada um:

1. Parasitos transmitidos entre pessoas devido ao contato pessoal ou objetos de uso pessoal (fômites). *S. scabiei, P. pubis, P. humanus, T. vaginalis.*

2. Parasitos transmitidos pela água, alimentos, mãos sujas ou poeira: *E. histolytica, G. lamblia, T. gondii, H. nana,* cisticercose (ovos de *T. solium*), *A. lumbricoides, T. trichiura, E. vermicularis.*

3. Parasitos transmitidos por solos contaminados por larva (geo-helmintoses): *A. duodenale, N. americanus, S. stercoralis.*

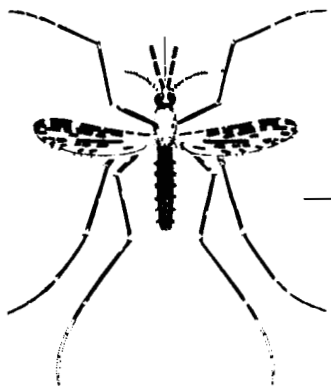
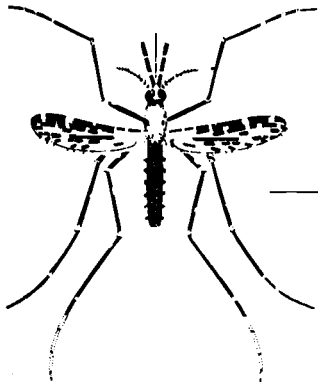
4. Parasitos transmitidos por vetores ou hospedeiros intermediários: *Leishmania sp., T. cruzi, Plasmodium sp., S. mansoni, T. solium, T. saginata, W. bancrofti, O. volvulus, M. ozzardi.*

5. Parasitos transmitidos por mecanismos diversos: larvas de moscas (miíases), *T. penetrans* (bicho de pé).

(Classificação modificada de Camargo. E. *Ciências Patológicas*, Ed. Guanabara Koogan, 1983, pág. 54.)

NOMENCLATURA DAS DOENÇAS PARASITÁRIAS

Existe grande controvérsia quanto à terminação das palavras indicadoras de doenças parasitárias. Os sufixos *ose, íase* e *ase* (que indicam doença) têm sido usados indiscriminadamente, gerando dúvidas. Para normatizar a grafia, alguns pesquisadores reunidos (Kassai *et al.*, 1988) apresentaram um trabalho no qual sugerem que "dos três sufixos, deve-se agregar apenas 'ose' ao nome do gênero do agente etiológico, para designar doença ou infecção".

Essa solução é interessante, entretanto, para algumas parasitoses, o termo já consagrado pelo uso é mais eufônico que o proposto, como por exemplo: amebíase/amebose; tripanossomíase/tripanossomose. Assim, respeitando-se a solução proposta, os nomes de alguns doenças parasitárias são: leishmaniose, tricomonose, naegleriose, criptosporidiose, toxoplasmose, plasmodiose, balantidiose, schistossomose, fasciolose, equinococose, himenolepose, teniose, tricurose, enterobiose, ascariose, estrongioloidose, necatorose, pediculose, tungose, sarcoptose.

Protozoários 2

Protozoa

5

Ricardo Wagner de Almeida Vitor

O sub-reino *Protozoa* é constituído por cerca de 60.000 espécies conhecidas, das quais 50% são fósseis e o restante ainda vivem até hoje; destes, aproximadamente 10.000 espécies são parasitos dos mais variados animais e apenas algumas dezenas de espécies infectam o homem. Os *Protozoa* são divididos em sete filos: Sarcomastigophora, Apicomplexa, Ciliophora, Microspora, Labyrinthomorpha, Ascetospora e Myxospora; destes, apenas os quatro primeiros têm interesse em parasitologia humana e serão aqui estudados.

Os protozoários englobam todos os organismos protistas, eucariotas, constituídos por uma única célula. Apresentam as mais variadas formas, processos de alimentação, locomoção e reprodução. É uma única célula que, para sobreviver, realiza todas as funções mantenedoras da vida: alimentação, respiração, reprodução, excreção e locomoção. Para cada função existe uma organela própria, como, por exemplo:

- núcleo: bem definido e com envelope nuclear. Alguns protozoários têm apenas um núcleo, outros têm dois ou mais núcleos semelhantes. Os ciliados possuem dois tipos de núcleo — macronúcleo (vegetativo e relacionado com a síntese de RNA e DNA) e micronúcleo (envolvido na reprodução sexuada e assexuada);
- aparelho de Golgi: síntese de carboidratos e condensação da secreção protéica;
- retículo endoplasmático: a) liso — síntese de esteróides; b) granuloso — síntese de proteínas;
- mitocôndria: produção de energia;
- cinetoplasto: uma mitocôndria especializada rica em DNA;
- lisossoma: permite a digestão intracelular de partículas;
- microtúbulos: formam o citoesqueleto. Participam dos movimentos celulares (contração e distensão) e na composição de flagelos e cílios;
- flagelos, cílios e pseudópodos: locomoção e nutrição;
- corpo basal: base de inserção de cílios e flagelos;
- axonema: eixo do flagelo;
- citóstoma: permite ingestão de partículas.

Cada organela é mais ou menos semelhante nas várias espécies, entretanto, ocorrem pequenas diferenças que podem ser observadas ao microscópio óptico ou unicamente ao microscópio eletrônico. Além destas ferramentas, o estudo dos protozoários inclui também aspectos bioquímicos, de biologia celular e molecular.

Quanto à morfologia, os protozoários apresentam grandes variações, conforme sua fase evolutiva e meio a que estejam adaptados. Podem ser esféricos, ovais ou mesmos alongados. Alguns são revestidos de cílios, outros possuem flagelos, e existem ainda os que não possuem nenhuma organela locomotora especializada. Dependendo da sua atividade fisiológica, algumas espécies possuem fases bem definidas. Assim temos:

- Trofozoíto: é a forma ativa do protozoário, na qual ele se alimenta e se reproduz por diferentes processos.
- Cisto e oocisto: são formas de resistência. O protozoário secreta uma parede resistente (parede cística) que o protegerá quando estiver em meio impróprio ou em fase de latência (os cistos podem ser encontrados em tecidos ou fezes dos hospedeiros; os oocistos são encontrados em fezes do hospedeiro e são provenientes de reprodução sexuada).
- Gameta: é a forma sexuada, que aparece em espécies do filo Apicomplexa. O gameta masculino é o microgameta e o feminino é o macrogameta.

A seguir, apresentaremos alguns aspectos da biologia dos *Protozoa*. Mais detalhes e exemplos serão mostrados durante os capítulos específicos.

REPRODUÇÃO

Encontramos os seguintes tipos de reprodução:

Assexuada

- divisão binária ou cissiparidade;
- brotamento ou gemulação;
- endogenia: formação de duas ou mais células-filhas por brotamento interno;

- esquizogonia: divisão nuclear seguida de divisão do citoplasma, constituindo vários indivíduos isolados simultaneamente. Na realidade existem três tipos de esquizogonia — merogonia (produz merozoítos), gametogonia (produz microgametas) e esporogonia (produz esporozoítos).

Sexuada

Existem dois tipos de reprodução sexuada:

- conjugação: no filo Ciliophora ocorre união temporária de dois indivíduos, com troca mútua de materiais celulares;
- singamia ou fecundação: no filo Apicomplexa ocorre união de microgameta e macrogameta formando o zigoto, o qual pode dividir-se formando um certo número de esporozoítos.

NUTRIÇÃO

Quanto ao tipo de alimentação, os protozoários podem ser:

- holofíticos ou autotróficos: são os que, a partir de grãos ou pigmentos citoplasmáticos (cromatóforos), conseguem sintetizar energia a partir da luz solar (fotossíntese);
- holozóicos ou heterotróficos: ingerem partículas orgânicas de origem animal, digerem-nas e, posteriormente, expulsam os metabólitos. Essa ingestão se dá por fagocitose (ingestão de partículas sólidas) ou pinocitose (ingestão de partículas pequenas);
- saprozóicos: "absorvem" substâncias orgânicas de origem vegetal, já decompostas e dissolvidas em meio líquido;
- mixotróficos: quando são capazes de se alimentar por mais de um dos métodos acima descritos.

EXCREÇÃO

Pode ser feita por meio de dois mecanismos:

- difusão dos metabólitos através da membrana;
- expulsão dos metabólitos através de vacúolos contráteis.

RESPIRAÇÃO

Podemos encontrar dois tipos principais:

- aeróbicos: são os protozoários que vivem em meio rico em oxigênio;
- anaeróbicos: quando vivem em ambientes pobres em oxigênio, como os parasitos do trato digestivo.

LOCOMOÇÃO

A movimentação dos protozoários é feita com auxílio de uma ou associação de duas ou mais das seguintes organelas:

- pseudópodos;
- flagelos;
- cílios;
- microtúbulos subpeliculares que permitem a locomoção por flexão, deslizamento ou ondulação.

SISTEMÁTICA

Segundo Levine e cols. (1980), o sub-reino *Protozoa* pertence ao reino Protista e é constituído por sete filos, dos quais os quatro seguintes têm interesse em parasitologia humana (Tabela 5.1):

1) Filo Sarcomastigophora: com núcleos simples; presença de flagelos, pseudópodos ou ambos;

Subfilo: Mastigophora: com um ou mais flagelos;

Classe: Zoomastigophorea: sem cloroplastos; um ou vários flagelos;

Ordem: Kinetoplastida: um ou dois flagelos, originados de uma depressão; presença de cinetoplasto: organela rica em DNA;

Subordem: Trypanosomatina: um flagelo livre ou com membrana ondulante. Ex.: *Leishmania*, *Trypanosoma*;

Ordem: Diplomonadida: Corpo com simetria bilateral; um a quatro flagelos; cistos presentes;

Subordem: Diplomonadina: dois corpos parabasais. Ex.: *Giardia*;

Ordem: Trichomonadida: tipicamente com 4-6 flagelos, um deles formando membrana ondulante; presença de corpo parabasal. Ex.: *Trichomonas*;

Subfilo: Sarcodina: com pseudópodos; às vezes com flagelos;

Superclasse: Rhizopoda: movimentação por diferentes tipos de pseudópodos;

Classe: Lobosea: pseudópodos lobosos ou filiformes, mas grossos na base;

Subclasse: Gymnamoebia: sem carapaça;

Ordem: Amoebida: tipicamente uninucleado, sem flagelo em nenhum estágio;

Subordem: Tubulina: corpo cilíndrico; citoplasma não se dirige simultaneamente para duas direções. Ex.: *Entamoeba*;

Subordem: Acanthopodina: pseudópodos finos, furcados, originados de um espesso. Ex.: *Acanthamoeba*;

Ordem: Schizopyrenida: corpo cilíndrico, movimentando-se eruptivamente; flagelos temporários. Ex.: *Naegleria*.

2) Filo Apicomplexa: com complexo apical (visível apenas em microscópio eletrônico, constituído por anel polar, micronemas, conóide, roptrias e microtúbulos subpeliculares), presença de plastídeo não-fotossintético ou apicoplasto; sem cílios; todos parasitos;

Classe: Sporozoea: o conóide, quando presente, forma um cone completo; reprodução sexuada e assexuada; locomoção por flexão;

Subclasse: Coccidia: gametas usualmente presentes, pequenos, intracelulares; ciclo apresentando merogonia, gametogonia e esporogonia;

Ordem: Eucoccidiida: merogonia presente; ocorre em vertebrados e invertebrados;

Subordem: Eimeriina: esporozoítos incluídos em esporocistos dentro de oocistos; microgametócito produz numerosos microgametas; zigoto imóvel. Ex.: *Toxoplasma*, *Sarcocystis*, *Isospora*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora*;

Tabela 5.1
Classificação de Protozoários de Importância Médica

Filos	Subfilos	Ordens	Famílias	Gêneros	Espécies
Sarcomastigophora (presença de flagelos ou pseudópodos)	Mastigophora (com flagelos)	Kinetoplastida	Trypanosomatidae	*Trypanosoma*	*T. cruzi*
				Leishmania	*L. braziliensis* *L. chagasi*
		Diplomonadida	Hexamitidae	*Giardia*	*G. lamblia*
		Trichomonadida	Trichomonadidae	*Trichomonas*	*T. vaginalis*
	Sarcodina (com pseudópodos)	Amoebida	Entamoebidae	*Entamoeba*	*E. histolytica* *E. coli*
			Acanthamoebidae	*Acanthamoeba*	*A. culbertsoni*
			Hartmanellidae	*Hartmanella*	
		Schizopyrenida	Schizopyrenidae	*Naegleira*	*N. fowleri*
Apicomplexa (presença de "complexo apical" – todas espécies são parasitos)		Piroplasmida	Babesiidae	*Babesia*	*B. microti*
		Eucoccidiida	Eimeriidae	*Cyclospora*	*C. cayetanensis*
				Isospora	*I. belli*
			Sarcocystidae	*Sarcocystis*	*S. hominis*
				Toxoplasma	*T. gondii*
			Plasmodiidae	*Plasmodium*	*P. vivax* *P. falciparum* *P. malarieae*
			Cryptosporidiidae	*Cryptosporidium*	*C. muris*
Ciliophora (presença de cílios)	Kinetofragminophorea	Trichostomatida	Balantidiidae	*Balantidium*	*B. coli*
Microspora		Chytridiopsida	Enterocytozoonidae	*Enterocytzoon*	*E. bieunesi*

Subordem: Haemosporina: esporozoítos livres dentro de oocistos; ausência de conóide, microgametócito produz oito microgametas flagelados; zigoto móvel. Ex.: *Plasmodium*;

Subclasse: Piroplasmia: piriforme, redondo ou amebóide; conóide ausente; sem oocistos, esporos, pseudocistos ou flagelos; reprodução assexuada e sexuada; heteroxenos: merogonia nos vertebrados e esporogonia em invertebrados; vetores são carrapatos;

Ordem: Piroplasmida: Ex.: *Babesia, Theileria.*

3) Filo Ciliophora: apresentando macro e micronúcleos; com cílios;

Classe: Kinetofragminophorea: cílios orais pouco distintos dos demais;

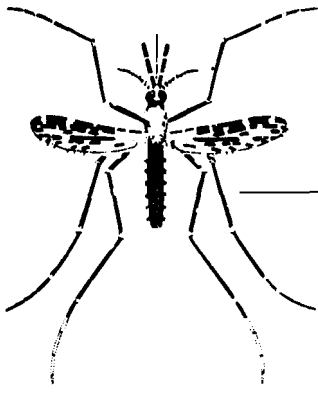
Subclasse: Vestibuliferia: vestíbulo presente; aparelho citofaríngeo apresentando constrição mediana;

Ordem: Trichostomatida: sem reorganização de cílios no nível do vestíbulo, apenas alinhamento dos mesmos;

Subordem: Trichostomatina: cílios somáticos não-reduzidos. Ex.: *Balantidium coli.*

4) Filo Microspora: forma esporos unicelulares com um esporoplasma. Entrada do esporoplasma na célula hospedeira através de um canal denominado filamento polar. Divisão por esquizogonia e esporogonia formando os esporos. Sem mitocôndrias. Parasitos obrigatoriamente intracelulares. Ex.: *Encephalitozoon, Enterocytozoon, Pleistophora, Nosema.*

Subfilo Mastigophora

6

Ari Moura Siqueira

Mastigophora é um dos subfilos de Sarcomastigophora, juntamente com Sarcodina e Opalinata. Este subfilo engloba os protozoários com um ou mais flagelos. Em contraste à membrana celular simples, ou plasmalema, das amebas, os flagelados são recobertos por uma película, um envelope composto por uma ou mais membranas celulares, freqüentemente reforçadas nas suas superfícies internas por microtúbulos. Este tipo de revestimento torna os flagelados menos flexíveis que as amebas: enquanto estas podem ser vistas emitindo pseudópodos, os flagelados usualmente mostram-se com uma forma específica. Muitos flagelados são autotróficos como as plantas, outros são heterotróficos ou facultativos, e outros, ainda, parasitos de interesse médico ou agropecuário.

No subfilo Mastigophora, três classes são reconhecidas: Dinoflagellata, Phytomastigophorea e Zoomastigophorea. Os flagelados de interesse médico estão distribuídos em três das nove ordens da Classe Zoomastigophorea: Kinetoplastida, Diplomonadida e Trichomonadida. Neste capítulo estudaremos a ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae (Tabela 6.1). As demais famílias de interesse médico do subfilo Mastigophora serão vistas em outros capítulos.

A ordem Kinetoplastida reúne flagelados com um ou dois flagelos que tipicamente emergem de uma bolsa flagelar. Há uma única mitocôndria, e o DNA mitocondrial freqüentemente aparece condensado em uma região próxima aos corpúsculos basais do flagelo. Essa região, contendo o DNA mitocondrial, é chamada de *cinetoplasto* e resulta na denominação da ordem. Duas subordens são aceitas: Bodonina, com espécies de vida livre e parasitos, e Trypanosomatina, com uma única família, Trypanosomatidae.

Tabela 6.1
Classificação de Trypanosomatidae e Relação Taxonômica com Outros Protozoários

Categoria	Táxons
Reino	Protista
Sub-reino	Protozoa
Filo	Apicomplexa, Sarcomastigophora, Microspora, Ciliophora
Subfilo (de Sarcomastigophora)	Opalinata, Mastigophora, Sarcodina
Classe (de Mastigophora)	Phytomastigophora, Zoomastigophora
Ordem (de Zoomastigophora)	Kinetoplastida
Subordem	Bodonina, Trypanosomatina
Família (de Trypanosomatina)	Trypanosomatidae
Gênero	Crithidia, Leptomonas, Herpetomonas, Iastocrithidia, Trypanosoma, Phytomonas, Leishmania, Endotrypanum, Rhynchoidomonas

FAMÍLIA TRYPANOSOMATIDAE

Os nove gêneros desta família reúnem parasitos obrigatórios; entre os hospedeiros encontramos protozoários, plantas, anelídeos, aracnídeos, insetos, peixes, répteis, anfíbios, aves e mamíferos. Dois gêneros de Trypanosomatidae contêm espécies com importância médica: *Leishmania* e *Trypanosoma*; conseqüentemente, estes têm sido os mais estudados na pesquisa básica e aplicada. Contudo, estudos dos membros dos outros gêneros têm contribuído consideravelmente para a nossa compreensão de *Trypanosoma* e *Leishmania*.

Os gêneros *Blastocrithidia, Crithidia, Herpetomonas, Leptomonas* e *Rhynchoidomonas* são monoxenos e têm como hospedeiros habituais apenas invertebrados, geralmente insetos. *Phytomonas* é parasito de plantas, sendo transmitido pela saliva de hemípteros fitófagos. *Leishmania, Endotrypanum* e *Trypanosoma* são parasitos heteroxenos de vertebrados, sendo transmitidos por insetos hematófagos. Um membro do gênero *Trypanosoma, T. equiperdum*, parasito de eqüinos, adaptou-se secundariamente à transmissão pelo coito, apresentando um ciclo biológico monoxeno. Um *tripanosomatídeo* (membro da família Trypanosomatidae) do gênero *Leptomonas* foi observado parasitando o macronúcleo de *Paramecium*.

Os tripanossomatídeos apresentam uma alternância de formas celulares em seus ciclos biológicos, graças ao complexo fenômeno da diferenciação celular. Esse pleomorfismo é particularmente evidente na transição entre hospedeiros vertebrados e invertebrados, mas também pode ocorrer dentro de um mesmo hospedeiro, como uma adaptação fisiológica ao ambiente específico ou em antecipação à próxima etapa do ciclo. Para descrever essas formas celulares, uma nomenclatura específica faz referência à exteriorização e ponto de emergência do flagelo do corpo celular, à existência e extensão de membrana ondulante, à posição do cinetoplasto relativa ao núcleo e às porções anterior e posterior da célula, e ao formato geral da célula. Nessa nomenclatura, o sufixo de origem grega para indicar flagelo, mastigota, é utilizado. As porções anterior e posterior da célula são dadas em função do deslocamento desses flagelados em meio líquido, no qual o flagelo vai à frente (anterior) e o restante da célula, atrás (posterior).

Conseqüentemente, as seguintes formas celulares dos ciclos dos tripanossomatídeos foram descritas e estão ilustradas na Fig. 6.1:

Promastígota. Forma alongada com cinetoplasto anterior ao núcleo; o flagelo torna-se livre a partir da porção anterior da célula;

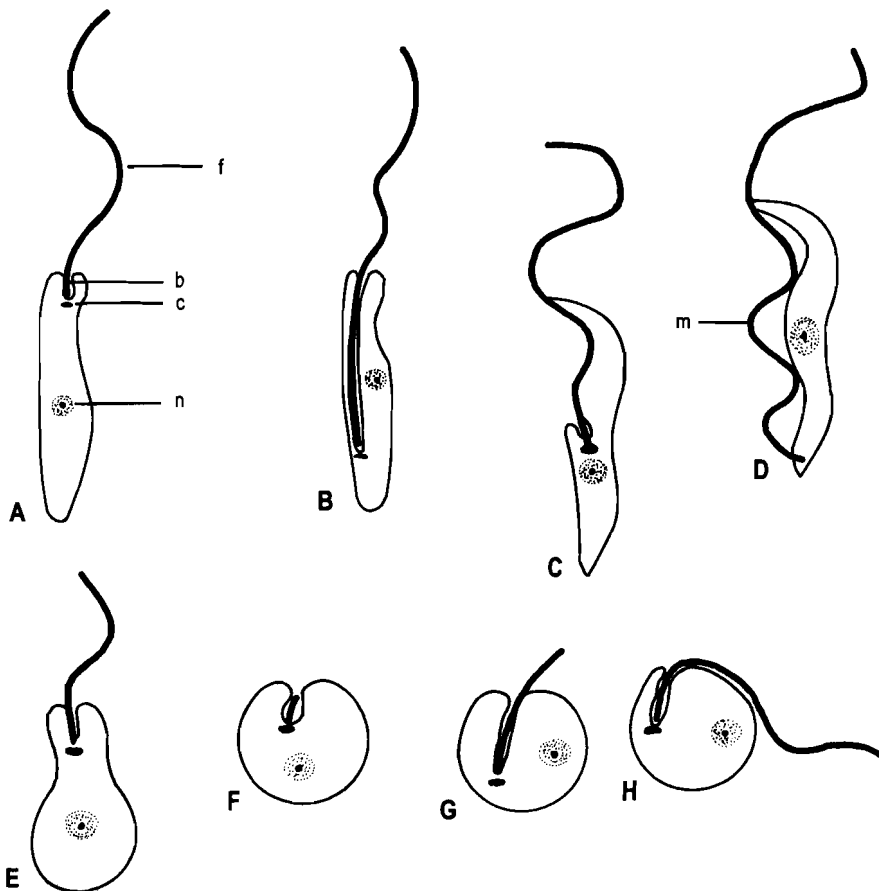



Fig. 6.1 — *Formas básicas de Trypanosomatidae. A promastigota; B opistomastigota; C epimastigota; D tripomastigota; E coanomastigota; F amastigota; G paramastigota; H esferomastigota; n-núcleo; c-cinetoplasto; f-flagelo; b-bolsa flagelar; m-membrana ondulante.*

Opistomastígota. Forma alongada com cinetoplasto posterior ao núcleo; o flagelo estende-se internamente através do corpo celular e emerge da extremidade anterior deste;

Epimastígota. Forma alongada com cinetoplasto justanuclear e anterior ao núcleo; possui pequena membrana ondulante lateralmente disposta;

Tripomastiígota. Forma alongada com cinetoplasto posterior ao núcleo; o flagelo forma uma extensa membrana ondulante e torna-se livre na porção anterior da célula;

Coanomastígota. Célula em forma de pêra ou grão de cevada; o cinetoplasto acha-se anterior ao núcleo, com o flagelo emergindo anteriormente de um reservatório em forma de colarinho;

Amastígota. Forma arredondada ou oval, com flagelo curto que não se exterioriza;

Paramastígota. Forma intermediária às formas pró e opistomastigo; cinetoplasto justanuclear;

Esferomastígota. Forma arredondada, com flagelo livre, representando uma transição entre a forma amastigota e as formas flageladas.

Em todas as formas celulares dos ciclos biológicos de Trypanosomatidae, o flagelo origina-se próximo ao cinetoplasto, e uma bolsa flagelar, embora por vezes inconspícua à microscopia ótica, está presente no ponto em que o flagelo emerge do corpo celular. Uma "membrana ondulante" visível em tripomastigotas e epimastigotas é formada como um estiramento da membrana celular por ação mecânica do flagelo que, após emergir da bolsa flagelar, percorre a superfície extracelular da membrana citoplasmática, aderida fortemente à mesma. A Tabela 6.2 indica a ocorrência das formas básicas dos tripanossomatídeos nas várias fases do ciclo biológico e seus hospedeiros habituais.

OS GÊNEROS DE TRYPANOSOMATIDAE (DOFLEIN, 1901)

Segue-se uma descrição sintética dos nove gêneros de Trypanosomatidae.

Leptomonas. Os flagelados deste gênero, parasitos monogenéticos (ou monoxênicos), são os mais comumente encontrados parasitando Diptera, Hemiptera, Hymenoptera,

Tabela 6.2
Ocorrência das Formas Básicas e Hospedeiros Habituais dos Gêneros de Trypanosomatidae

Gêneros	Formas Celulares (-mastígota)								Hospedeiros Habituais		
(autor, ano)	*a*	*esfero*	*coano*	*pro*	*para*	*opisto*	*epi*	*tripo*	*Invertebrados*	*Vertebrados*	*Plantas*
Crithidia (Léger, 1902)	+		+						Dípteros Hemípteros Himenópteros		
Leptomonas (Kent, 1880)	+			+					Dípteros Hemípteros Sifonápteros		
Phytomonas (Donovan, 1909)				+					Hemípteros		Diversas famílias
Leishmania (Ross, 1903)	+			+	+				Dípteros	Répteis* Mamíferos	
Herpetomonas (Kent, 1880)				+	+	+			Dípteros Hemípteros Himenópteros		
Rhynchoidomonas	+			+			+		Dípteros		
(Patton, 1910) *Basltocrithidia* (Laird, 1959)									Hemípteros Sifonápteros Ixodídeos		
Endotrypanum (Mesnil & Brimont, 1908)	+			+			+	+	Dípteros	Edentata	
Trypanosoma (Gruby, 1843)	+	+		+			+	+	Anelídeos Dípteros Hemípteros	Peixes Anfíbios Répteis Aves Mamíferos	

*O gênero Sauroleishmania reuniria para alguns autores as leishmanias de répteis.

Blattoidea, Lepidoptera, Siphonaptera, Anoplura e Nematoda, nos quais usualmente se estabelecem no tubo digestivo e, menos freqüentemente, em insetos, na hemocele e nas glândulas salivares. Cerca de 60 espécies formam descritas; a forma mais comum é a promastígota, podendo formar cisto. A transmissão de inseto para inseto ocorre por contaminação direta com cistos, os quais brotam por divisão desigual das células parenterais, permanecendo aderidas ao flagelo das mesmas. O comprimento médio do corpo celular das formas promastígotas de *Leptomonas* é da ordem de 10 a 40µm, dependendo da espécie, com um flagelo de mesmas dimensões; algumas espécies, porém, podem apresentar promastígotas de até 200µm de comprimento.

Crithidia. Também monogenéticos, estes parasitos de insetos têm como característica diagnóstica a ocorrência de formas coanomastígotas. São parasitos de Hemiptera, Diptera (*Culex* e *Anopheles*), Hymenoptera, Lepidoptera e Trichoptera. Mais de 15 espécies de *Crithidia* foram encontradas, sendo algumas parasitadas por endossimbiontes bacterianos. Têm sido usados como modelos para estudos nutricionais em protozoários. O mecanismo de transmissão entre dípteros parece incluir um estágio de vida livre capaz de infectar as larvas dos hospedeiros. Os comprimentos médios da célula e flagelo são, respectivamente, 4 a 13µm e 7 a 14µm.

Herpetomonas. A característica diagnóstica é a ocorrência de formas opistomasígotas e paramastígotas (além de promastígotas), as quais por vezes são dificilmente obtidas *in vitro*, dificultando a distinção entre os membros deste gênero e de *Leptomonas*. Mais de 30 espécies foram descritas. Entre os hospedeiros estão a mosca doméstica e hemípteros fitófagos. A transmissão pode ocorrer por contaminação direta entre hospedeiros ou, talvez, através de estágios de vida livre. Cistos não foram encontrados. O comprimento celular médio oscila entre 6 e 30µm, com um flagelo de usualmente 10µm, mas podendo chegar a 20µm.

Blastocrithidia. Este gênero inclui parasitos monogenéticos com a forma epimastígota, podendo ser confundidos com epimastígotas de *Trypanosoma*. Mais de 30 espécies foram descritas, ocorrendo em dípteros e hemípteros. A transmissão se dá diretamente entre os hospedeiros a partir das fezes contaminadas. *B. culicis* contém um endossimbionte bacteriano. Podem ser cultivados *in vitro* como promastígotas. As células medem entre 10 e 50µm de comprimento, com flagelos entre 5 e 12µm.

Rhynchoidomonas. Gênero pouco conhecido, com cerca de cinco espécies descritas, pode ser simplesmente uma variante de *Herpetomonas*. São parasitos monogenéticos de Diptera (Drosophilidae e Calliphoridae), apresentando formas tripomastígotas nos túbulos de Malpighi. Não existem formas cultiváveis disponíveis. Variam, em tamanho, entre 10 e 50µm.

Endotrypanum. Parasitos digenéticos de bicho-preguiça (Edentata), como epi ou tripomastígotas intra-eritrocitários no mamífero, e promastígota e amastígota no inseto vetor, dípteros hematófagos do gênero *Lutzomyia* (Phlebotominae). Em cultura apresentam-se como promastígotas. Duas espécies foram descritas: *E. schaudinni* e *E. monterogei.*

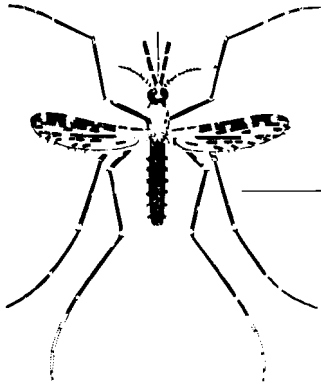
Phytomonas. Parasitos de plantas, com cerca de 10 espécies descritas. São transmitidos de planta para planta por hemípteros. Em algumas plantas, como palmeiras e café, são patogênicos, causando prejuízos agrícolas. Recentemente passaram a ser cultivados *in vitro*. Apresentam-se, *in vivo* e *in vitro*, como promastígotas. Suas dimensões vão de 5 a 20µm de comprimento, dependendo da espécie e do estágio de cultivo, com um flagelo ao redor de 10µm.

Trypanosoma. Mais de 150 espécies foram descritas, parasitando todas as classes de vertebrados. A subdivisão Stercoraria apresenta três subgêneros, e a Salivaria, quatro subgêneros. A primeira subdivisão agrupa os tripanossomas com desenvolvimento no intestino posterior de triatomíneos hematófagos, e transmissão através da contaminação dos vertebrados com as fezes do vetor; como exemplo, temos o *T. cruzi*. A segunda subdivisão agrupa os tripanossomas, como o *T. brucei,* com desenvolvimento e transmissão através das porções anteriores do tubo digestivo de dípteros. Os tripanossomas apresentam-se como amastígotas, esferomastígotas, epimastígotas e tripomastígotas (e talvez promastígotas). A transmissão ao hospedeiro vertebrado se dá por uma das seguintes formas principais: (a) pela picada do inseto vetor, hematófago, no caso de Salivaria; (b) pela contaminação, com fezes do vetor, de membranas mucosas ou pele escarificada, no caso de Stercoraria; (c) pela ingestão do vetor pelo hospedeiro não-humano, tanto em Stercoraria como em Salivaria; (d) pela inoculação de formas infectantes juntamente com a secreção oral de sanguessugas (Annelida), e também pela ingestão do vetor pelos hospedeiros, no caso dos tripanossomas de peixes. Duas espécies de *Trypanosoma* foram bastante estudadas pela sua importância médica e/ou veterinária: *T. cruzi*, causador da doença de Chagas, que ocorre nas Américas, parasito do homem, animais silvestres e domésticos, e *T. brucei,* que ocorre na África, parasito de animais silvestres e domésticos e/ou do homem, dependendo da subespécie, causador da doença do sono. As dimensões dos tripanossomas variam grandemente, entre 15 e 100µm, podendo chegar a 1.200µm em um tripanossoma de morcegos. O corpo celular de *T. cruzi,* tripomastígota sangüícola, mede entre 12 e 30µm, com um flagelo livre medindo entre 2 e 11µm.

Leishmania. Cerca de cinco espécies de *Leishmania*, parasitos de mamíferos, foram descritas no Velho Mundo (África, Europa e Ásia); no Novo Mundo (Américas), ao redor de 10 espécies são descritas. Há cerca de 10 espécies parasitas de répteis, embora algumas possam ser sinônimas. Os estágios de *Leishmania* encontrados parasitando os insetos vetores, dos gêneros *Phlebotomus* e *Lutzomyia*, são as formas promastígota e paramastígota. Nos vertebrados, a forma encontrada, parasitando intracelularmente os macrófagos, é a amastígota. Os amastígotas ingeridos pelos insetos vetores rapidamente se transformam em promastígotas, a forma típica do vetor. Os promastígotas, formas infectantes para os vertebrados, são inoculados juntamente com a saliva dos insetos por ocasião da alimentação destes. As formas amastígotas medem entre 2 e 5µm de diâmetro, os promastígotas entre 15 e 20µm de comprimento, com um flagelo livre de igual tamanho.

Nos próximos capítulos, os gêneros *Leishmania* e *Trypanosoma* serão examinados pormenorizadamente, juntamente com as doenças causadas por esses protozoários.

Gênero *Leishmania*

7

Marilene Suzan Marques Michalick

O gênero *Leishmania* (Ross, 1903) pertence à ordem *Kinetoplastida,* à família *Trypanossomatidae* e agrupa espécies de protozoários unicelulares, digenéticos (heteroxenos), encontradas nas formas promastígota e paramastigota, flageladas livres ou aderidas ao trato digestivo dos hospedeiros invertebrados, e amastígota, sem flagelo livre, parasito intracelular. A reprodução ocorre por divisão binária simples em ambos os hospedeiros.

Os hospedeiros vertebrados incluem uma grande variedade de mamíferos. Embora as infecções por esses parasitos sejam mais comuns nos roedores e canídeos, são conhecidas também entre edentados, marsupiais, procionídeos, ungulados primitivos, primatas e, entre estes, o homem. Como hospedeiros invertebrados são identificados, exclusivamente, fêmeas de insetos hematófagos conhecidos como flebotomíneos *(Diptera: Psychodidae* da subfamília *Phlebotominae* — ver Capítulo 42). A transmissão ocorre por mecanismo complexo, através da picada do inseto infectado, no momento da hematofagia.

A infecção em aves e anfíbios nunca foi descrita, e os organismos encontrados parasitando répteis, principalmente lagartos, que até o século passado pertenciam ao gênero *Leishmania*, foram agrupados em outro gênero, o *Sauroleishmania,* Saf'Janova, 1982, na classificação, revisada em 1987, por R. Lainson e J. J. Shaw. Assim, trataremos neste capítulo apenas das espécies do gênero *Leishmania* que parasitam o homem e outros mamíferos.

MORFOLOGIA

A morfologia dos parasitos deste gênero guarda, de certa forma, semelhança entre as diferentes espécies. Esta semelhança contribuiu, por muito tempo, para a divulgação e persistência do conceito, errôneo, de que através desta característica os parasitos eram indistinguíveis. Em decorrência disto, muitas observações morfológicas sobre parasitos foram pouco valorizadas na identificação e classificação das espécies.

As *amastígotas*, no interior das células fagocitárias ou livres, dependendo da preparação, quando fixadas e coradas pelos métodos derivados do Romanovsky (como Giemsa, Leishman ou pelo PANOTICO®), aparecem à microscopia óptica como organismos ovais, esféricos ou fusiformes. No citoplasma, corado em azul-claro, são encontrados: núcleo grande e arredondado, ocupando às vezes um terço do corpo do parasito, e cinetoplasto em forma de um pequeno bastonete, ambos corados em vermelho-púrpura, além de vacúolos que podem ou não ser visualizados. Não há flagelo livre, e a sua porção intracitoplasmática raramente é observada. Os limites micrométricos de seus diâmetros são de aproximadamente 1,5 a 3,0 x 3,0 a 6,5 µm.

Quando examinadas ao microscópio eletrônico de transmissão o envoltório é formado por uma unidade de membrana, sob a qual estão dispostos, em conformação regular e eqüidistante, microtúbulos em número variável. Nas diferentes espécies de *Leishmania,* a membrana apresenta uma invaginação na região anterior do corpo do parasito formando a bolsa flagelar, onde se localiza o flagelo. Aí não são encontrados microtúbulos subpeliculares e são grandes as atividades de excreção e de pinocitose. O flagelo, que nesta forma não se exterioriza para além do corpo do parasito, apresenta microestrutura formada de nove pares de microtúbulos concêntricos e um par central, envolvidos por uma matriz citoplasmática. O cinetoplasto se mostra como uma estrutura mitocondrial ligado à única mitocôndria existente na célula. No seu interior encontram-se estruturas filamentosas, circulares, formadas por ácido desoxirribonucléico, denominadas k-DNA. O blefaroplasto ou corpúsculo basal aparece como a continuação do flagelo. O núcleo possui configurações variadas, tendendo a esférico, ora denso, ora mais frouxo, mostrando um cariossomo central ou excêntrico e a cromatina com disposição variável. São observados na matriz citoplasmática o aparelho de Golgi e o retículo endoplasmático, ribossomos, além de vacúolos e inclusões (Fig. 7.1).

As formas flageladas, promastígotas são encontradas no trato digestivo do hospedeiro invertebrado. São alongadas, com um flagelo, livre e longo, emergindo do corpo do parasito na sua porção anterior. O núcleo é arredondado ou oval, e está situado na região mediana ou ligeiramente na porção anterior do corpo. O cinetoplasto, em for-

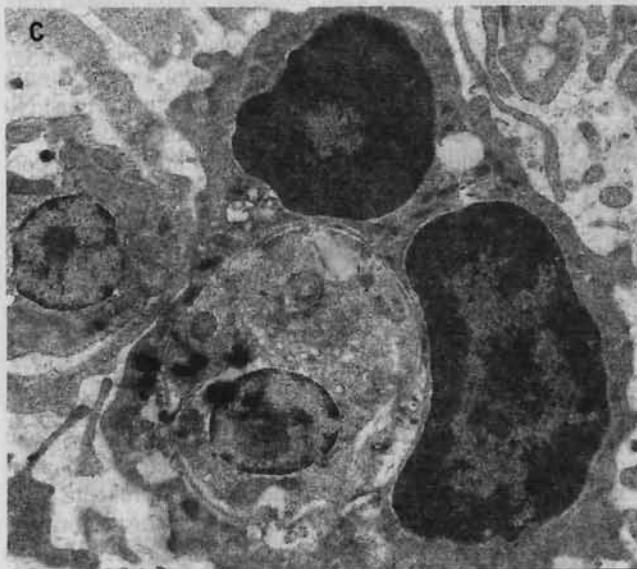
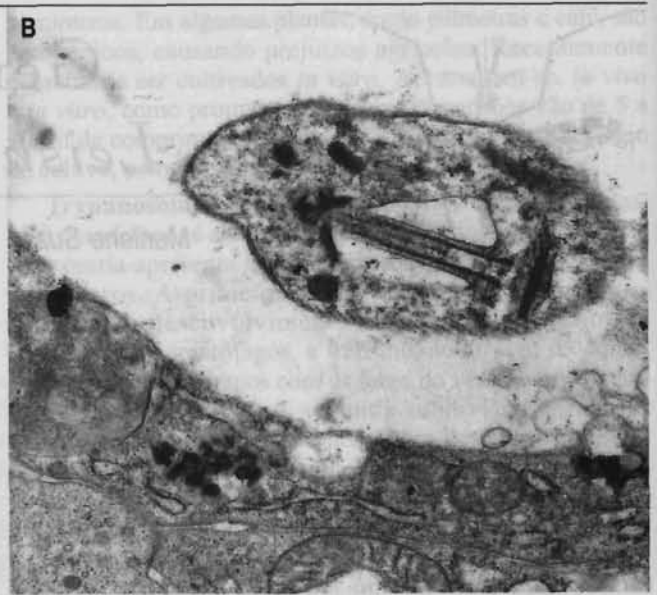



Fig. 7.1 — *Formas amastígotas de* Leishmania amazonensis *na pele de hamster. A) nas setas membrana citoplasmática com os microtúbulos subpeliculares e bolsa do flagelo, que aparece em corte transversal mostrando os nove pares periféricos e um central de microtúbulos, (7.880X); B) amastigota dentro do vacúolo, cinetoplasto e flagelo intracitoplasmático, (20.480X); C) amastigota no interior do macrófago (20.480X). Fotos de WL Tafuri e MSM. Michalick, 1996.*

ma de bastão, localiza-se na posição mediana entre a extremidade anterior e o núcleo. As promastígotas apresentam uma variabilidade muito grande nas medidas do corpo, cujos diâmetros podem ser observados entre 10,0-40,0 x 1,5-3,0 µm. O flagelo apresenta sempre medidas iguais ou superiores ao maior diâmetro do corpo. As *paramastigotas* são pequenas e arredondadas ou ovais. O flagelo é curto, exterioriza se na região anterior do corpo e sua extremidade pode estar aderida à superfície cuticular da porção anterior do trato digestivo do vetor através de hemidesmossomos. O núcleo mantém-se na posição mediana do parasito e o cinetoplasto é paralelo ou ligeiramente posterior ao núcleo. Os diâmetros das paramastígotas variam de 5,0 a 10,0 x 4,0 a 6,0 µm. As promastígotas metacíclicos são as formas infectantes para os hospedeiros vertebrados, possuem os diâmetros do corpo nos menores limites apresentados pelos promastígotas e o flagelo muito longo, cerca de duas vezes o comprimento do corpo. Possuem mobilidade intensa e são encontrados livres nas porções anteriores do trato digestivo do inseto. Nunca foram encontradas em divisão.

Na microscopia eletrônica, as formas flageladas se diferenciam da forma amastígota essencialmente pelo prolongamento do flagelo, que se exterioriza para além da bolsa flagelar. Estruturas de membrana, núcleo, cinetoplasto e organelas citoplasmáticas (aparelho de Golgi, retículo endoplasmático, vacúolos etc.) são semelhantes.

A multiplicação, por divisão binária simples, é iniciada pela duplicação do cinetoplasto, um dos quais mantém o flagelo remanescente, enquanto o outro promove a reprodução da estrutura flagelar. A seguir, o núcleo se divide e, em seqüência, o corpo do parasito se fende no sentido antero-posterior (Figs. 8.1 e 8.2).

Leishmania, nas diferentes formas evolutivas, apresenta em sua superfície uma variedade de moléculas muito importantes para a relação dos parasitos com os seus hospedeiros, determinando a virulência, infecciosidade, sobrevida e patogênese. As formas flageladas expressam, entre outras moléculas, um complexo lipofosfoglicano, o LPG. Dentre as proteínas, uma metaloprotease, a gp63, é encontrada em ambas as formas.

CICLO BIOLÓGICO

Os hospedeiros vertebrados são infectados quando formas promastígotas metacíclicas são inoculadas pelas fêmeas dos insetos vetores, durante o repasto sangüíneo. Estes insetos possuem o aparelho bucal muito curto (ver Capítulo 42) e adaptado para dilacerar o tecido do hospedeiro, formando condições para obter o sangue durante a alimentação. A saliva do inseto é inoculada neste ambiente e exerce papel importante como anticoagulante, vasodilatadora e antiagregação de plaquetas, favorecendo o fluxo de sangue e a linfa intersticial para o alimento. Além destes efeitos, sabe-se que fatores presentes na saliva de flebotomíneos têm ação quimiotática para monócitos e imunorregulador, com capacidade de interagir com os macrófagos, aumentando sua proliferação e impedindo a ação efetora destas células na destruição dos parasitos. A saliva de *Lutzomyia longipalpis* contém o mais potente vasodilatador conhecido, o maxidilan, que além desta ação parece ser responsável pela maioria dos efeitos imunomodulatórios da saliva deste inseto sobre a célula hospedeira, durante a transmissão de *Leishmania*.

As formas promastígotas metacíclicas são resistentes à lise pelo complemento. Um dos mecanismos desta resistência é devido, em parte, a modificações estruturais no LPG. Após a ativação do complemento, frações como C_3 e C_{3b} não se ligariam diretamente à membrana do parasito, devido à cobertura desta pelo LPG, e assim, o acesso e a inserção do complexo C_{5b-9} ou a formação de C_5 convertase seriam dificultados, impedindo a sua lise. Por outro lado, a gp63 também preveniria a ação do complemento, através da clivagem de C_{3b} em C_{3bi}. As promastígotas podem ainda interagir com outras proteínas do soro para ativar o complemento, facilitando a adesão à membrana do macrófago.

Durante o processo de endocitose do parasito, por causas fisiológicas, a célula hospedeira aumenta intensamente a sua atividade respiratória. Os produtos liberados deste processo, com a formação de óxido nítrico, dos radicais livres óxidos, hidroxilas, hidróxidos e superóxidos (O^-, OH^-, H^+ e H_2O_2), são conhecidos por serem altamente lesivos para membranas celulares. Os parasitos necessitam da utilização de mecanismos de escape a este ataque. Novamente o LPG aparece como uma molécula protetora contra a ação destes radicais. Além disto, a saliva do inseto, presente neste ambiente, exerce ação inibidora da estimulação dos macrófagos, reduzindo a capacidade destas células de produzir óxido nítrico. Entretanto, a internalização é também um mecanismos de defesa.

A internalização de *Leishmania* se faz através da endocitose mediada por receptores na superfície do macrófago. As promatígotas metacíclicas utilizam a opsonização com C_{3b} e C_{3bi} para se ligarem a CR1 e CR3 no macrófago. Estes receptores promovem a fagocitose, sem estimular o aumento da atividade respiratória da célula e a conseqüente geração de radicais livres. Através deles, o parasito pode ser prontamente internalizado pelas células de Langerhans da derme, embora não se reproduzam aí. A rápida transformação em amastígotas é outra forma de evadir ao ataque do hospedeiro.

Após a internalização, o promastígota metacíclico é encontrado dentro do vacúolo parasitóforo. Ocorre, então, o fenômeno de toque entre o vacúolo que contém o parasito e os lisossomos, que permite a passagem de enzimas para o fagossomo sem, no entanto, ocorrer a fusão. O LPG do parasito pode retardar este toque, para sua adaptação às condições do novo ambiente. A promastígota transforma-se em amastígota, capaz de desenvolver e multiplicar no meio ácido encontrado no vacúolo digestivo. Nestas condições, a gp63, protease, atua degradando as enzimas lisossomais.

Mantendo o controle das condições ambientais internas do vacúolo, a amastígota inicia o processo de sucessivas multiplicações. Na ausência do controle parasitário pela célula hospedeira, esta se rompe e as amastígotas liberadas serão, por mecanismo semelhante, internalizadas por outros macrófagos.

A infecção para o hospedeiro invertebrado ocorre quando da ingestão, no momento do repasto sangüíneo em indivíduo ou animal infectado, das formas amastígotas que acompanham o sangue e/ou a linfa intersticial. O alimento, no intestino médio do inseto, é rapidamente envolvido por uma membrana quitinosa, secretada pelas células epiteliais do intestino, a matriz peritrófica. No interior desta matriz, após cerca de 18-24 horas, as amastígotas se transformam em flagelados pequenos, ovóides, pouco móveis. Após aproximadamente três e quatro dias de multiplicação intensa, ocorre a transformação em formas promastígotas delgadas e longas. As moléculas de superfície de *Leishmania,* como o LPG e gp63, entre outras, exercem papel importante nos eventos que se seguem. O LPG reveste o parasito de forma a protegê-lo da ação enzimática digestiva no interior da matriz peritrófica. Por outro lado, a gp63, com sua ação enzimática, exerce papel importante na ruptura da matriz e conseqüente liberação dos parasitos, antes que o bolo alimentar siga seu percurso intestinal. As formas liberadas, também por ação do LPG, se ligam, através do flagelo, às microvilosidades intestinais do inseto, garantindo a sua permanência e desenvolvimento naquele local. Por volta de três a cinco dias o alimento é digerido e excretado. Neste tempo, já são encontradas formas flagelas migrantes na porção torácica do intestino médio. Esta migração é acompanhada pela transformação dos parasitos em (1) promastígotas curtas e largas livres na luz intestinal, (2) paramastígotas arredondadas, fixadas pelo flagelo à cutícula através de hemidesmossomos e (3) promastígotas metacíclicos. Atualmente, admite-se que o esgotamento de nutrientes, a digestão da hemoglobina e a eliminação de hemina, seguida da acidificação do meio estomacal sejam, provavelmente, fatores importantes na diferenciação das formas metacíclicas de *Leishmania.*

A colonização de *Leishmania*, para algumas espécies, é restrita à porção média e anterior do intestino. Para outras, ocorre no triângulo posterior do intestino, onde os parasitos são encontrados aderidos à cutícula da parede intestinal, através de hemidesmossomos, ou livres no lúmen, em processo de multiplicação. Em todas as espécies, os parasitos migram para as porções anteriores do aparelho digestivo do inseto comprometendo a válvula estomadeu, seguida da invasão da faringe, cibário e probócide.

Para que a multiplicação dos parasitos se faça de forma a tornar o inseto capaz de transmitir a infecção, são necessários: a) após o repasto sangüíneo, uma alimentação rica em

açúcares, obtida geralmente de seiva de plantas e secreções de afídios (ver Capítulo 42 — Biologia), sem que ocorra infecção bacteriana no trato intestinal do flebotomíneo concomitante com a presença de *Leishmania;* e b) que o sangue do repasto infectante seja totalmente digerido antes de nova alimentação sangüínea.

A susceptibilidade ou resistência dos flebotomíneos à infecção por *Leishmania* parece ser controlada, entre outros, por fatores genéticos, os quais restringem para algumas espécies de insetos a capacidade específica de transmissão de certas espécies do parasito. Os conhecimentos das relações das diferentes espécies do parasito com seus hospedeiros têm sido objeto de estudos recentes por vários autores como revisto por Anna C. Cunningham (2003) Peter C. Melby (2002) e David L. Sacks (2001).

CLASSIFICAÇÃO TAXONÔMICA

A identificação e a classificação taxonômica do gênero *Leishmania* foram por muito tempo baseadas nos aspectos clínicos apresentados pela doença. Assim, classicamente eram reconhecidos três agentes etiológicos como causadores das leishmanioses humanas:

- *Leishmania donovani* (Laveran e Mesnil, 1903, Ross, 1903): agente da leishmaniose visceral ou calazar;
- *Leishmania tropica* (Wright, 1903): agente da leishmaniose cutânea ou botão-do-oriente;
- *Leishmania braziliensis* (Vianna, 1911): agente da leishmaniose cutaneomucosa, espúndia ou úlcera de Bauru.

Com o tempo foram introduzidos parâmetros epidemiológicos, biológicos e de distribuição geográfica, associados aos aspectos clínicos, na tentativa de aprimorar a identificação e a classificação dos parasitos. No entanto, esses parâmetros, como são resultantes da relação entre o parasito e os hospedeiros — envolvendo a resposta imunológica — e das interações com meio ambiente, geraram ao longo do tempo dificuldades na identificação do parasito, e como conseqüência foram criadas novas espécies e subespécies de *Leishmania*.

Até por volta de 1947, as espécies mais conhecidas eram parasitos de humanos, embora o envolvimento de cães e roedores como reservatórios das leishmanioses visceral e cutânea já fosse conhecido no Mediterrâneo e na Rússia. Naquela época, foi descrito no Estado do Paraná um parasito exclusivo de cobaios, com amastígotas muito grandes, *Leishmania enriettii* (Muniz e Medina, 1948). Sua descoberta e sua peculiaridade em não infectar outro animal foram um marco histórico nos estudos de *Leishmania,* principalmente pela perspectiva da provável existência de outras espécies em mamíferos que não o homem.

Ao rever a taxonomia das espécies de *Leishmania,* que ocorriam no homem, Pessoa (1961) propôs uma classificação binominal com base principalmente nos aspectos epidemiológicos da doença. O autor considerou:

- *Leishmania donovani* (Laveran e Mesnil, 1903, Ross, 1903) causadora das formas de leishmaniose visceral em todo o mundo;

Espécies responsáveis pelas formas cutâneas de leishmaniose do Velho Mundo:

- *Leishmania tropica tropica* (Wright, 1903), cutânea urbana, tipo clássico de lesões secas;
- *Leishmania tropica major* (Yakimov & Schokov, 1914), cutânea de ocorrência rural, tipo clínico de lesões úmidas;

As espécies de *Leishmania* do Novo Mundo foram consideradas subespécies de *Leishmania braziliensis* e responsáveis pelas diferentes formas clínicas da leishmaniose tegumentar americana. Assim, foram denominadas:

- *Leishmania braziliensis braziliensis* (Viana, 1911) cutânea e cutaneomucosa grave, podendo apresentar me-tástases, "úlcera-de-Bauru ou espúndia";
- *L. braziliensis guyanensis* (Floch, 1954), tegumentar benigna, sem a ocorrência de metástases "*pian bois*";
- *L. braziliensis peruviana* (Velez, 1913), cutânea benigna "UTA";
- *L. braziliensis mexicana* (Biagi, 1953), lesão benigna que ocorre com freqüência no pavilhão auricular e que raramente determina lesões metastáticas, "*úlcera de los chicleros*";
- *L. braziliensis pifanoi* (Medina e Romero, 1959), responsável pelos quadros dramáticos de leishmaniose tegumentar difusa.

Lainson e Shaw (1970) encontraram na região amazônica, Brasil, roedores freqüentemente parasitados por uma *Leishmania* que apresentava diferenças morfológicas daquelas encontradas parasitando o homem na mesma região. Dada a similaridade com a *Leishmania mexicana,* esta foi denominada *Leishmania mexicana amazonensis.* Em 1971, Herrer descreveu, no Panamá, a *Leishmania hertigi,* parasito da pele e vísceras de porco-espinho *(Coendou rothschildi).*

Em 1972 e 1973, Lainson e Shaw, com base no desenvolvimento nos insetos vetores, no hamster (*Mesocricetus auratus*), em meio de cultura (NNN) e na comparação entre a densidade flutuante de DNA cinetoplasmático e nuclear das espécies, propuseram o agrupamento dos parasitos causadores da leishmaniose tegumentar americana em dois grandes grupos, denominados "complexos" *mexicana* e *braziliensis* (Tabela 7.1).

As espécies do complexo *mexicana* apresentavam o desenvolvimento e a colonização do parasito apenas nos intestinos médio e anterior dos insetos vetores, enquanto aquelas do complexo *braziliensis* mostravam sempre o desenvolvimento parasitário também no intestino posterior do inseto hospedeiro.

A inoculação dos parasitos na pele do focinho do hamster mostrou para complexo *mexicana*, o desenvolvimento rápido de uma lesão nodulosa, tipo histiocitoma, na qual a grande presença de parasitos contrasta com a ausência quase total da resposta celular. A evolução da lesão é progressiva, com ocorrência de metástases na pele das extremidades do corpo do animal, e cujo crescimento contínuo pode determinar a sua morte.

Os parasitos do complexo *braziliensis,* embora possam determinar a infecção do animal em poucas semanas, apresentam uma evolução lenta, caracterizada pela resposta celular marcante e relativamente menor número de parasitos na lesão. As metástases de pele são raras e pequenas.

Em meio de cultura NNN (Nicolle, 1909), o crescimento dos parasitos é diferente para cada um dos complexos, su-

Tabela 7.1
Critérios propostos por Lainson e Shaw (1972, 1973) para a Classificação das Espécies de *Leishmania* do Novo Mundo

Características para a identificação	Parasitos do Complexo *Leishmania mexicana*	Parasitos do Complexo *Leishmania braziliensis*
Vetores e desenvolvimento nos flebotomíneos	Insetos do grupo *Nissomyia*: sem desenvolvimento no intestino posterior	Insetos dos grupos *Psychodopygus* e *Nissomyia:* com desenvolvimento no intestino posterior
Comportamento no hamster (*Mesocricetus auratus*)	Desenvolvimento rápido de lesão nodular, tipo histiocitoma, com muitas amastigotas. Disseminação por metástases	Crescimento lento de pequeno nódulo ou úlcera com poucas amastigotas. Sem disseminação por metástases
Comportamento em meio de cultura (NNN)	Crescimento exuberante	Crescimento pobre ou moderado
Bioquímica (estudo comparativo do DNA)	Distinguíveis dos parasitos do complexo *braziliensis* pela densidade de flutuação do DNA	Distinguíveis dos parasitos do complexo *mexicana* pela densidade de flutuação do DNA

gerindo que as exigências nutricionais são distintas entre eles. Os parasitos do complexo *mexicana,* aparentemente menos exigentes, crescem de forma rápida, exuberante e são facilmente mantidos neste meio, enquanto aqueles do complexo *braziliensis,* além do crescimento lento ou moderado, dificilmente se mantêm no cultivo.

As técnicas bioquímicas de medida da densidade de flutuação do DNA nuclear e mitocondrial permitem também a separação dos parasitos nos dois grupos.

L. hertigi foi colocada entre as espécies do complexo *braziliensis* com base na descrição original das formas amastígotas e na dificuldade do parasito em se desenvolver na pele do hamster.

Em 1974, Lumsden incluiu na sua classificação do gênero *Leishmania* a proposta dos complexos, apresentada por Lainson e Shaw para as espécies do Novo Mundo, e agrupou os parasitos do Velho Mundo nos complexos *Leishmania tropica* (as espécies causadoras de leishmaniose tegumentar) e *Leishmania donovani* (todas as espécies causadoras da leishmaniose visceral humana).

A partir dessa década, os estudos sobre leishmanioses, principalmente nas Américas, conduziram ao isolamento de grande número de amostras do protozoário a partir de animais silvestres, domésticos e do homem. A utilização dos parâmetros estabelecidos até então nem sempre permitia a completa identificação dos isolados. A identificação, destes parasitos com as espécies de *Leishmania,* passou a exigir aplicação de maior número de critérios para que não fossem cometidos erros taxonômicos. Assim, as bases para a classificação voltaram-se para os caracteres intrínsecos do parasito, os quais são mais persistentes na medida em que não podem sofrer interferência do hospedeiro ou do meio ambiente. Os caracteres mais importantes utilizados para identificação, resumidos na Tabela 7.2, são, na verdade, o somatório de técnicas bioquímicas, imunológicas e de bio-

Tabela 7.2
Caracteres e Técnicas Utilizadas na Identificação e Classificação do Subgênero e/ou Espécies dos Parasitos do Gênero *Leishmania* (adaptado de Lainson e Shaw, 1987)

1) Biológicos
- Morfologia das formas evolutivas através das microscopias óptica e eletrônica;
- Desenvolvimento nos hospedeiros invertebrados, modelos experimentais vertebrados e em meios de cultura.

2) Imunológicos
- Reconhecimento por anticorpos monoclonais e policlonais através da imunofluorescência indireta;
- Teste de Noguchi-Adler;
- Serotipagem de fator de excreção;
- Teste de imunidade cruzada em vertebrados.

3) Bioquímicos
- Estudo do RNA (ribossômico) através da análise de seqüência;
- Estudo do DNA através da análise da seqüência, da densidade de flutuação, dos fragmentos da clivagem por endonuclease de restrição e da hibridização *in situ;*
- Caracterização das isoenzimas;
- Reação em Cadeia da Polimerase — PCR;
- Estudo da composição da membrana através de lecitinas e análise de ácidos graxos;
- Radiorrespirometria.

4) Distribuição geográfica

5) Aspectos clínicos da infecção humana

Tabela 7.3
Espécies do Gênero *Leishmania*, Parasitos de Humanos e Animais de Acordo com a Classificação Proposta por Lainson e Shaw, 1987

Subgênero Leishmania	*Subgênero* Viannia
L. (Leishmania) donovani	*L. (V.) braziliensis**
L. (L.) infantum	*L. (V.) guyanensis**
*L. (L.) chagasi**	*L. (V.) panamensis*
L. (L.) archibaldi	*L. (V.) peruviana*
L. (L.) tropica	*L. (V.) lainsoni**
L. (L.) aethiopica	*L. (V.) naiffi**
L. (L.) major	*L. (V.) shawi**
*L. (L.) gerbilli***	*L. (V.) colombiensis*
*L. (L.) mexicana**	*L. (V) lindenberg**
*L. (L.) amazonensis**	
L. (L.) venezuelensis	
*L. (L.) enriettii***	
L. (L.) aristidesi	
L. (L.) pifanoi	
L. (L.) gamhami	
*L. (L.) hertigi***	
*L. (L.) deanei***	

*Espécies encontradas parasitando humanos no Brasil.
** Espécies exclusivamente de animais.

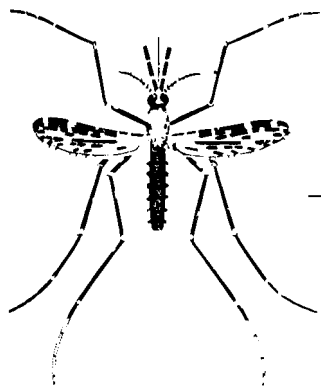
logia molecular, associados aos critérios clássicos de morfologia, desenvolvimento biológico nos hospedeiros e em meio de cultura e distribuição geográfica já amplamente utilizados.

No esforço de definir com maior clareza as espécies do gênero, Lainson e Shaw (1987) propuseram, após extensa revisão, uma nova classificação (Tabela 7.3) que será adotada nos capítulos subseqüentes deste livro.

Considerando que a definição e a posição sistemática do gênero *Leishmania* são bem estabelecidas, as principais modificações propostas foram a reunião dos parasitos de répteis em um gênero separado e a organização das espécies que parasitam o homem em dois subgêneros:

- subgênero *Leishmania* (Saf'Janova, 1982): parasitos do homem e de outros mamíferos, com o desenvolvimento nos insetos vetores limitados ao intestino nas regiões média e anterior. Espécie média e tipo: *Leishmania (Leishmania) donovani* (Laveran e Mesnil, 1903; Ross, 1903). Parasitos encontrados no Velho e Novo Mundo;
- subgênero *Viannia* (Lainson e Shaw, 1987): parasitos do homem e de outros mamíferos, apresentando nos insetos vetores as formas paramastígotas e promastígota. As paramastígotas encontram-se aderidas às paredes do intestino (piloro e/ou íleo) pelo flagelo, através de hemidesmossomos, e as promastígotas, formas livres, que migram do intestino posterior para as regiões média e anterior. Espécie-tipo: *Leishmania (Viannia) braziliensis* (Viana, 1911). Parasitos encontrados na América tropical e subtropical.

É importante ressaltar que a Tabela 7.3 é uma síntese, na qual se destacam as espécies de maior importância relacionadas com o homem, animais domésticos ou em estudos científicos.

Nos capítulos que se seguem serão abordados os aspectos da interação dos parasitos responsáveis pelas formas cutânea, cutaneomucosa e visceral que acometem o homem.

Leishmaniose Tegumentar Americana

8

Odair Genaro (in memoriam)
Alexandre Barbosa Reis

INTRODUÇÃO

Definição

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença de caráter zoonótico que acomete o homem e diversas espécies de animais silvestres e domésticos, podendo se manifestar através de diferentes formas clínicas. É considerada uma enfermidade polimórfica e espectral da pele e das mucosas. As principais manifestações observadas nos pacientes com LTA podem ser classificadas de acordo com seus aspectos clínicos, patológicos e imunológicos. A forma cutânea localizada é caracterizada por lesões ulcerosas, indolores, únicas ou múltiplas; a forma cutaneomucosa é caracterizada por lesões mucosas agressivas que afetam as regiões nasofaríngeas; a forma disseminada apresenta múltiplas úlceras cutâneas por disseminação hematogênica ou linfática e, finalmente, a forma difusa com lesões nodulares não-ulceradas.

Histórico

Não há dúvidas de que a leishmaniose tegumentar seja uma antiga doença do homem. Descrições da leishmaniose cutânea podem ser encontradas no primeiro século d.C., na Ásia Central. As lesões encontradas nos doentes eram referidas de acordo com a região em que ocorriam, como ferida de Balkh, nome de uma cidade no norte do Afeganistão, botão de Aleppo, na Síria, e botão-de-bagdá, no Iraque. Esta doença era conhecida pelos viajantes por botão-do-oriente.

No Novo Mundo a doença é conhecida desde há muito tempo, uma vez que representações de lesões de pele e deformidades faciais têm sido encontradas no período pré-inca no Peru e Equador, com datações referentes ao primeiro século d.C. Estas representações foram documentadas em potes mochica e huaco, com faces humanas mutiladas no nariz e nos lábios, muito semelhantes às provocadas pela leishmaniose cutaneomucosa.

As primeiras descrições clínicas datam do século XVI e foram feitas por Oviedo, em 1535, e por Pizarro, em 1571, que referiam uma doença que destruía o nariz e as cavidades bucais de índios na encosta da Cordilheira dos Andes, nos vales quentes e úmidos onde cultivavam a coca. Em 1764, Bueno publicou observações mostrando que no Peru a leishmaniose cutânea ou UTA era transmitida pela picada de flebotomíneos.

A primeira observação dos parasitos pertencentes ao gênero *Leishmania* foi feita por Cunnigham, em 1885, em casos de leishmaniose visceral na Índia. Em seguida, vários pesquisadores passaram a encontrar e descrever o parasito até que, em 1903, Ross criou o gênero *Leishmania.* No mesmo ano, Wright descobre o agente etiológico do botão-do-oriente, incluindo-o no mesmo gênero com o nome de *Leishmania tropica*.

No Brasil, a leishmaniose era conhecida por Cerqueira desde 1855, através do encontro de lesões de pele similares ao botão-do-oriente. Em 1908, durante a construção da Estrada de Ferro Noroeste do Brasil, em São Paulo, ocorreram numerosos casos, principalmente na cidade de Bauru, ficando conhecida por úlcera-de-Bauru, os quais foram nominados por Gaspar Vianna, em 1911, como *Leishmania braziliensis*. Este genial cientista brasileiro introduziu o tártaro emético como tratamento inédito das leishmanioses, em 1912. Durante muito tempo esta foi a única droga utilizada como agente terapêutico das leishmanioses tegumentares.

Finalmente, foram relatadas por Cerqueira (1920) e Beaurepaire-Aragão evidências da transmissão envolvendo flebotomíneos. Ao mesmo tempo, o papel destes vetores foi evidenciado no Velho Mundo.

IMPORTÂNCIA

Segundo estimativas da OMS em 1990, a prevalência das diferentes formas de leishmaniose (tegumentar e visceral) ultrapassou a 12 milhões de casos. Em todo o mundo um total de 350 milhões de pessoas encontram-se em áreas de risco. Com relação à incidência da leishmaniose tegumentar no Velho Mundo, estima-se 1,5 milhão de casos novos a cada ano. Dos dois milhões de casos novos de leishmanioses que são estimados anualmente, apenas 600 mil são oficialmente declarados. Estes dados nos mostra a ocorrência

de uma elevada taxa de subnotificações decorrentes do descaso das autoridades públicas em todo o mundo com relação a essa enfermidade. A notificação obrigatória ocorre apenas em 32 dos 88 países onde as leishmanioses são prevalentes.

Recentemente, durante a guerra entre o Irã e Iraque, cerca de 1 milhão de pessoas se infectaram com leishmaniose tegumentar, uma vez que a área de conflito envolvida estava localizada em região de alta transmissão da doença. No Brasil, mais precisamente em bairros situados na periferia da cidade de Manaus, ocorreram em 1985 cerca de três mil casos de leishmaniose tegumentar. Estes exemplos de alta incidência da doença, com grande número de indivíduos com lesões incapacitantes, desfigurantes e algumas vezes fatais, como nas leishmanioses viscerais, levaram a OMS a incluir esta doença entre as seis mais importantes do mundo.

Dos 88 países onde a doença ocorre, 76 são países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. As mudanças socioeconômicas comportamentais decorrentes do processo de globalização dificultam não só o controle como aumentam o número de vítimas mantenedoras do ciclo vicioso da pobreza e da miséria. Um exemplo típico é o processo de urbanização das leishmanioses intimamente associada a essas modificações (êxodo rural, desemprego, favelas, guerras etc.).

ASPECTOS BIOLÓGICOS

Agente Etiológico

A leishmaniose tegumentar americana é uma doença causada por parasitos do gênero *Leishmania* Ross, 1903. Este é um protozoário digenético que tem seu ciclo biológico realizado em dois hospedeiros, um vertebrado e um invertebrado (heteroxeno).

Os hospedeiros vertebrados incluem grande variedade de mamíferos: roedores, edentados (tatu, tamanduá, preguiça), marsupiais (gambá), canídeos e primatas, incluindo o homem.

Os hospedeiros invertebrados são pequenos insetos da ordem Diptera, família Psychodidade, subfamília Phlebotominae, gênero *Lutzomya*. Nestes insetos ocorre parte do ciclo biológico do parasito.

Atualmente são conhecidas várias espécies de *Leishmania* que causam a leishmaniose tegumentar e um sem-número de amostras deste parasito ainda não estão caracterizadas. Neste capítulo nos deteremos às espécies que provocam doença no homem, particularmente as que ocorrem no Brasil:

1. *Leishmania (Viannia) braziliensis;*
2. *Leishmania (Viannia) guyanensis;*
3. *Leishmania (Viannia) lainsoni;*
4. *Leishmania (Viannia) shawi;*
5. *Leishmania (Viannia) naiffi;*
6. *Leishmania (Viannia) amazonensis;*

Morfologia

Formas amastigotas. Apresentam-se tipicamente, ovóides ou esféricas. Distingue-se a membrana citoplasmática, o citoplasma que se cora de azul-pálido pelos derivados de Romanovsky (*Giemsa* ou *Leishman*) onde podemos encontrar vacúolos, um único núcleo que apresenta-se esférico ou ovóide disposto em geral em um dos lados da célula e que se cora de vermelho-púrpura, e o cinetoplasto em forma de um bastão pequeno, situado na maioria das vezes próximo do núcleo, também corado de vermelho-púrpura; não há flagelo livre, mas apenas um rudimento que está presente na bolsa flagelar, uma pequena invaginação da superfície do parasito. O tamanho varia de acordo com a espécie, medindo entre 1,5-3,0 x 3,0-6,5μm (Fig. 8.1A).

Formas promastígotas. São formas alongadas em cuja região anterior emerge um flagelo livre. No citoplasma observam-se granulações azurófilas e pequenos vacúolos. O núcleo assemelha-se ao existente na forma amastígota; situa-se na região anterior, variando bastante na sua posição. O tamanho das formas promastígotas é variável, mesmo dentro de uma mesma espécie, seja no tubo digestivo do inseto vetor ou em cultura, medindo entre 16,0-40,0μm de comprimento x 1,5-3,0 de largura, incluindo o flagelo que freqüentemente é maior que o corpo (Fig. 8.1B).

Formas paramastígotas. Apresentam-se ovais ou arredondadas com o cinetoplasto margeando o núcleo ou posterior a este e um pequeno flagelo livre. Seu tamanho varia entre 5,0-10,0 x 4,0-6,0μm. São encontradas aderidas ao

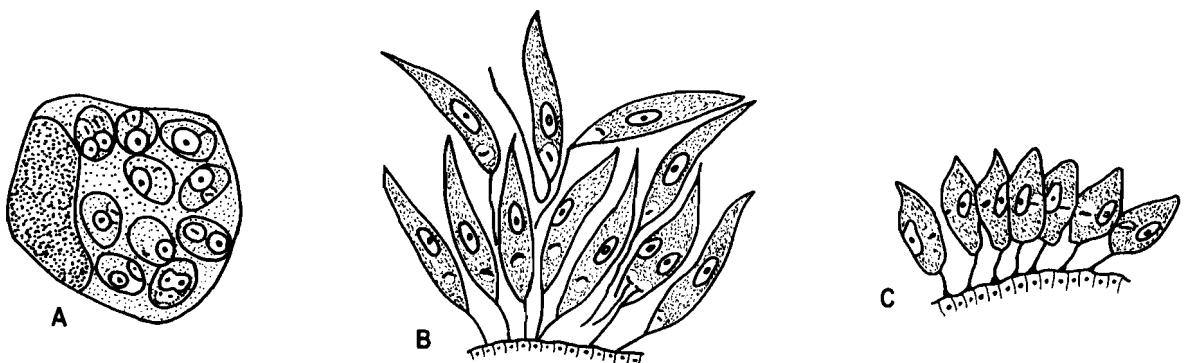



Fig. 8.1 — *Formas encontradas no ciclo biológico de* Leishmania*: A) a mastígota no interior de um macrófago; B) promastígotas; C) paramastígotas aderidas ao epitélio através de hemidesmossomas.*

epitélio do trato digestivo do vetor pelo flagelo através de hemidesmossomas (Fig. 8.1C).

Reprodução

O processo de reprodução das leishmânias é feito por divisão binária. Nas formas promastígotas existentes no trato digestivo do vetor, o primeiro sinal de divisão é a produção de um segundo flagelo que sempre permanece menor do que o original. Isto é acompanhado de uma mudança no cinetoplasto, devido provavelmente à replicação do DNA. O núcleo então se divide em dois, que normalmente ficam lado a lado. Neste momento o cinetoplasto está denso e compacto. Após o núcleo ter se dividido, o cinetoplasto fende-se em dois e o corpo do parasito se separa longitudinalmente pela região anterior para produzir duas pequenas promastígotas. Em culturas é comum, entretanto, o encontro de formas cujo cinetoplasto se divide antes do núcleo. A reprodução das formas amastígotas ocorre no interior dos fagossomas de macrófagos, também por divisão binária, de modo similar ao que ocorre nas formas promastígotas (Fig. 8.2).

HOSPEDEIROS

Hospedeiros Invertebrados

Os hospedeiros invertebrados são pequenos insetos da ordem Diptera, família Psychodidae, subfamília Phlebotominae, gênero *Lutzomyia*. Nesses insetos ocorre parte do ciclo biológico do parasito.

Em todo o mundo existem cerca de 500 espécies de flebotomíneos conhecidas. Destas, apenas 30 foram comprovadas como vetor doença. No Brasil, as principais espécies envolvidas são *Lutzomyia whitmani, Lu wellcomei, Lu pessoai, Lu intermedia, Lu umbratilis* e *Lu flaviscutellata*, entre outras. Algumas dessas espécies de flebotomíneos possuem estreita relação com algumas espécies de *Leishmania*, bem como seus reservatórios, sendo portanto vetores específicos de algumas das formas clínicas das leishmanioses conforme a região do país. (Ver Capítulo 58 — Exame de Vetores.)

Hospedeiros Vertebrados

Os hospedeiros vertebrados incluem grande variedade de mamíferos: roedores, edentados (tatu, tamanduá, preguiça), marsupiais (gambá), canídeos e primatas, incluindo o homem.

A dispersão da doença nas mais variadas regiões do Brasil tem como fator a grande variedade de hospedeiros vertebrados que epidemiologicamente comportam-se como reservatórios.

CICLO BIOLÓGICO

As formas amastigotas de *Leishmania* são encontradas parasitando células do sistema mononuclear fagocitário (SMF) do hospedeiro vertebrado, principalmente macrófagos residentes na pele. Sobrevivem e se multiplicam nesta célula, que é especializada na destruição de agentes estranhos.

As formas promastígotas e paramastígotas são encontradas no tubo digestivo dos flebotomíneos livres ou aderidas ao epitélio intestinal, respectivamente.

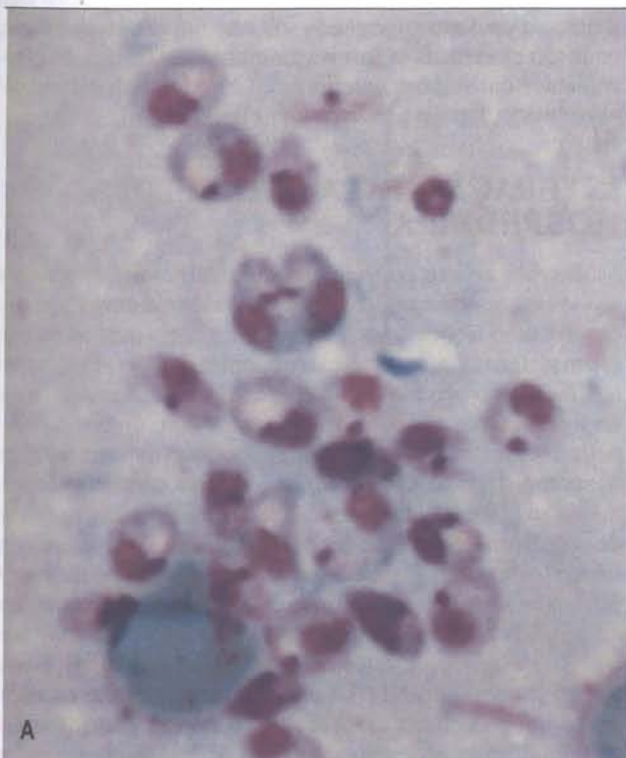



Fig. 8.2 — *Formas evolutivas do gênero* Leishmania: *A) forma amastigota; B) forma promastígota.*

Estudos recentes têm mostrado particularidades no ciclo de vida das várias espécies de *Leishmania* existentes no Novo Mundo, durante seu desenvolvimento no inseto vetor *Lutzomyia*.

Ciclo no Vetor

A infecção do inseto ocorre quando a fêmea pica o vertebrado para exercer o repasto sangüíneo e juntamente com o sangue ingere macrófagos parasitados por formas amastígotas. Durante o trajeto pelo trato digestivo anterior, ou ao chegarem no estômago, os macrófagos se rompem liberando as amastígotas. Essas sofrem uma divisão binária e se transformam rapidamente em promastígotas, que também por processos sucessivos de divisão multiplicam-se ainda no sangue ingerido, que é envolto por uma membrana peritrófica secretada pelas células do estômago do inseto. Após a digestão do sangue entre o terceiro e o quarto dias, a membrana peritrófica se rompe e as formas promastígotas ficam livres.

Nesta etapa do ciclo, as promastígotas permanecem reproduzindo por divisão binária, podendo seguir dois caminhos, dependendo da espécie do parasito. No primeiro, as formas promastígotas das espécies pertencentes ao subgênero *Viannia* dirigem-se para o intestino onde se colonizam nas regiões do piloro e íleo (seção peripilaria). Nestes locais ocorre a transformação das promastigotas em paramastígotas que permanecem aderidas pelo flagelo ao epitélio intestinal através de hemidesmossomas, onde ainda se dividem. Novamente ocorre transformação em promastígotas que migram através do estômago em direção à faringe do inseto.

Além das alterações morfológicas das promastígotas durante o processo de migração no trato digestivo do vetor, há uma mudança da expressão estágio — específicas de várias moléculas dessas formas durante o seu desenvolvimento. Este processo é denominado metaciclogênese, onde as promastígotas que migram para a parte anterior do tubo digestivo do vetor atingem um estágio infectivo, ou seja, se transformam em formas metacíclicas infectantes. A principal transformação bioquímica observadas ocorre com a variação do tamanho das porções glicídicas da molécula de lipofosglicano (LPG) ancoradas na superfície das membranas das promastígotas.

No segundo, as formas promastígotas das espécies pertencentes ao subgênero *Leishmania* multiplicam-se livremente ou aderentes às paredes do estômago (seção suprapilaria). Em seguida, ocorre migração dos flagelados para a região anterior do estômago onde transformam-se em paramastígotas, colonizando no esôfago e na faringe. Neste local, diferenciam-se novamente em pequenas promastígotas metacídicas, semelhantes ao desenvolvimento anterior. O tempo necessário para que o ciclo se complete varia entre três e cinco dias para diferentes espécies.

Ciclo no Vertebrado

Durante o processo de alimentação do flebotomíneo é que ocorre a transmissão do parasito. Na tentativa da ingestão do sangue, as formas promastígotas são introduzidas no local da picada. Dentro de quatro a oito horas, estes flagelados são interiorizados pelos macrófagos teciduais.

A saliva do flebotomíneo possui *neuropeptídeos* vasodilatadores que atuam facilitando a alimentação do inseto e ao mesmo tempo imunossuprimindo a resposta do hospedeiro vertebrado; desta forma, exerce importante papel no sucesso da infectividade das promastígotas metacíclicas.

O macrófago estende pseudópodos que envolvem o parasito, introduzindo-o para o seu interior, envolto pelo vacúolo fagocitário.

Rapidamente as formas promastígotas se transformam em amastígotas que são encontradas 24 horas após a fagocitose. Dentro do vacúolo fagocitário dos macrófagos, as amastígotas estão adaptadas ao novo meio fisiológico e resistem à ação destruidora dos lisossomas, multiplicando-se por divisão binária até ocupar todo o citoplasma. O núcleo do macrófago chega a deslocar-se do centro, para dar lugar ao vacúolo com as amastígotas. Esgotando-se sua resistência, a membrana do macrófago se rompe liberando as amastígotas no tecido, sendo novamente fagocitadas, iniciando no local uma reação inflamatória. A Fig. 8.3 mostra o ciclo biológico das leishmânias pertencentes ao complexo *mexicana* e *braziliensis*.

O curso da infecção nos animais, incluindo o homem, é altamente variável, sendo dependente da espécie de *Leishmania* que o parasita, de características genéticas e da resposta imune do hospedeiro, o que origina diferentes quadros clínicos.

MECANISMO DE TRANSMISSÃO

A transmissão ocorre pela picada de insetos hematófagos pertencentes ao gênero *Lutzomyia* (ver Capítulo 42) conhecidos no Brasil por birigui, mosquito-palha e tatuquira, entre outros. Ao exercer o hematofagismo, a fêmea do flebotomíneo corta com suas mandíbulas o tecido subcutâneo logo abaixo da epiderme, formando sob esta um afluxo de sangue, onde são inoculadas as formas promastígotas metacídicas provenientes das regiões anteriores do trago digestivo: probóscida, cibário, faringe e esôfago (ver Fig. 42.4).

INTERAÇÃO PARASITO-CÉLULA HOSPEDEIRA

Devido ao seu curto aparelho bucal, os flebotomíneos são incapazes de canular pequenos vasos da derme, provocando então lesões neste microambiente no qual as formas promastígotas metacíclicas encontrarão diversas substâncias, como proteínas do soro, saliva e fluidos digestivos do inseto. Com relação aos elementos sorológicos do hospedeiro, destacam-se as proteínas do complemento, os anticorpos (IgG) e a fibronectina. A saliva contribui efetivamente na infecciosidade das formas promastígotas, por meio de substância vasodilatadora (Maxidilan). Essa substância imunossupressora parece inibir a apresentação de antígenos de *Leishmania* pelos macrófagos. Além disso, o maxidilam exerce um papel de imunomodulador da resposta imune, inibindo a secreção de citocinas tipo I (IL12 e INFγ). Desta forma, citocinas tipo II (IL4 e IL10) agem suprimindo a resposta imune celular favorecendo o sucesso da infecção. Atualmente, as proteínas da saliva de flebotomíneos vêm sendo alvo de estudos e poderão entrar na constituição antigênica de futuras vacinas contra leishmaniose.

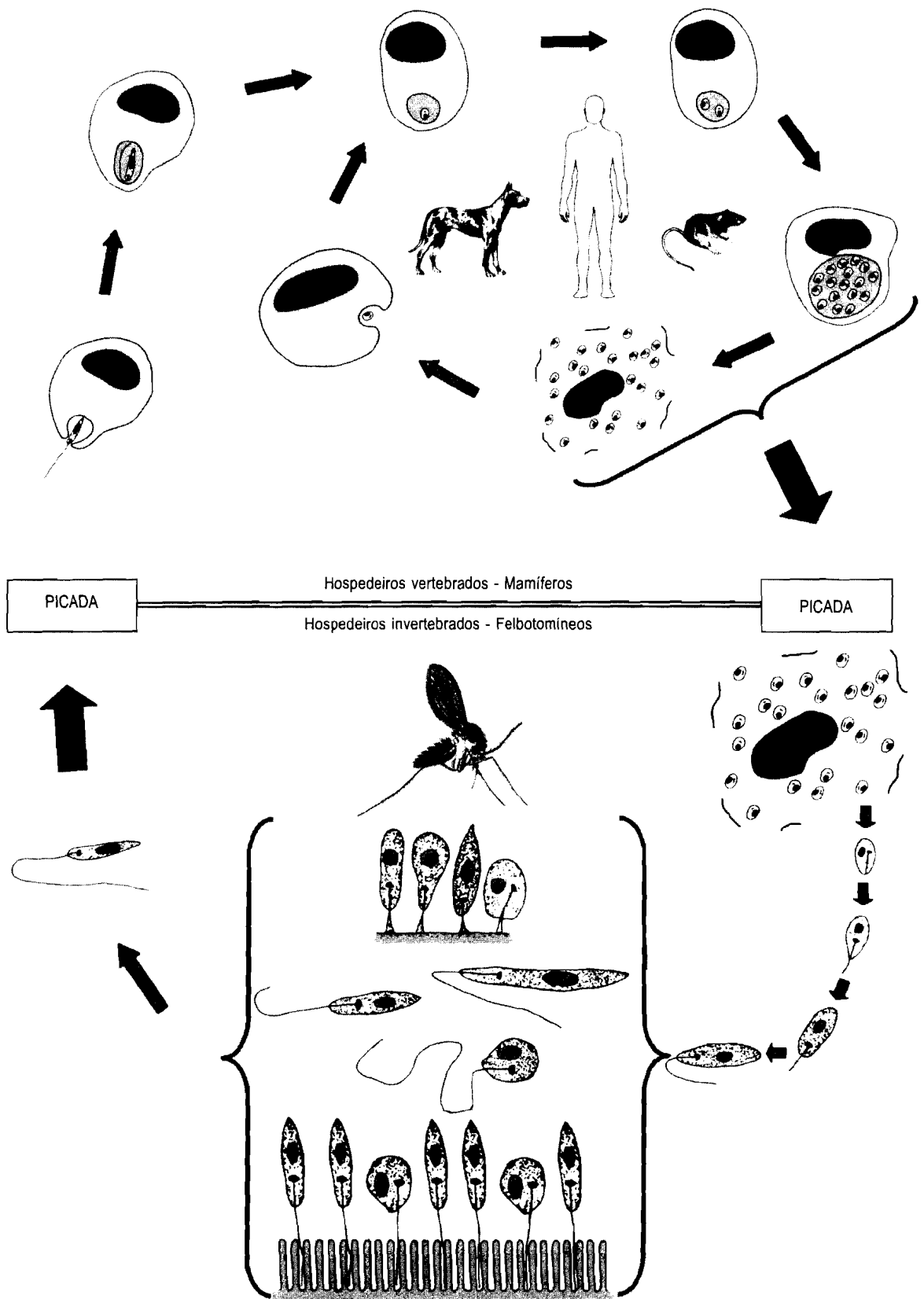



Fig. 8.3 — *Ciclo biológico do gênero* Leishmania. *(Nelder F. Gontijo, Depto. Parasitologia - ICB - UFMG.)*

Os anticorpos da classe IgG e as fibronectinas participam do processo de adesão das promastígotas infectantes ao macrófago por meio de receptores para porção Fc das IgG.

As diversas espécies de *Leishmania* são capazes de ativar o complemento tanto pela via clássica como pela via alternativa. Os fatores do complemento, principalmente o C3 e seus produtos de clivagem (C3b, C3bi e C3dg), favorecem a fagocitose, uma vez que macrófagos possuem receptores específicos para os mesmos (CR1, CR2, CR3 e CR4). O complexo lítico final do complemento (C5-9) é capaz de aderir à superfície dos promastígotas e provocar a lise dessas formas. Entretanto, os LPs (lipofosfossacarídeos) dos parasitos interferem na inserção do complexo C5-9, provavelmente por impedimento estérico produzido pelo espessamento da LPG (lipofosfoglicano).

Além do LPG, a glicoproteína gp63 e alguns carboidratos (fucose e manose) estão envolvidos com a ligação do parasito com a célula hospedeira. A penetração na célula por meio de receptores para estes ligantes resulta em uma forma de escape da *Leishmania*, uma vez que dessa forma o mecanismo microbicida de explosão respiratória dos macrófagos não será ativado. No interior do fagossoma as promastígotas transformam-se em amastígotas que sobrevivem e se multiplicam dando início à infecção. Neste papel de sobrevivência, destaca-se a LPG, devido a sua ação inibidora de enzimas hidrolíticas e da proteína cinase C, enzima responsável pelo início da explosão respiratória.

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS

Apesar dos inúmeros estudos imunológicos realizados nos últimos anos, os mecanismos envolvidos na resposta imune de portadores de leishmaniose tegumentar americana (LTA) não estão claramente elucidados.

Uma resposta celular e humoral contra o parasito é desenvolvida pelo sistema imune do homem. A maioria dos estudos de mecanismos de resposta imune foi realizada em modelos murinos, sendo caracterizados dois padrões de resposta Th1 e Th2, os quais são similares em humanos.

Na modulação da resposta imune, o macrófago apresenta os antígenos aos linfócitos T CD4+, que podem ser subdivididos em pelo menos duas subpopulações: Th1 e Th2.

A resistência do hospedeiro está associada a ativação seletiva e diferenciação de células efetoras T *helper* CD4+ (Th1), as quais secretam um padrão de citocinas específicas, IL-2, INF-γ, IL-12 e TNF-α, conhecidos como citocinas pré-inflamatórias. Por outro lado, a suscetibilidade à infecção está relacionada com a resposta de células CD4+ (Th2), que secretam citocinas específicas do tipo IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TGF-β, dentre outras (Fig. 8.4).

Os mecanismos que levam à infecção preferencial e/ou expressão das diferentes classes de células CD4+ ainda não estão completamente esclarecidos. Evidências sugerem que vários fatores podem afetar o processo durante a infecção por *Leishmania*:

- presença de determinadas citocinas no meio durante os eventos iniciais da diferenciação celular;
- a influência de outros sinais co-estimuladores;
- os mecanismos sinalizadores diferenciais usados pelas subclasses de células TH e sua utilização com os seus receptores.

Embora a maioria desses estudos tenha sido realizada em modelos murinos, a presença de resposta TH polarizada vem sendo relatada em várias infecções humanas. Essa variação no padrão de resposta tem sido constatada nas diferentes formas clínicas, resultando na existência de formas polares da doença tal como na hanseníase.

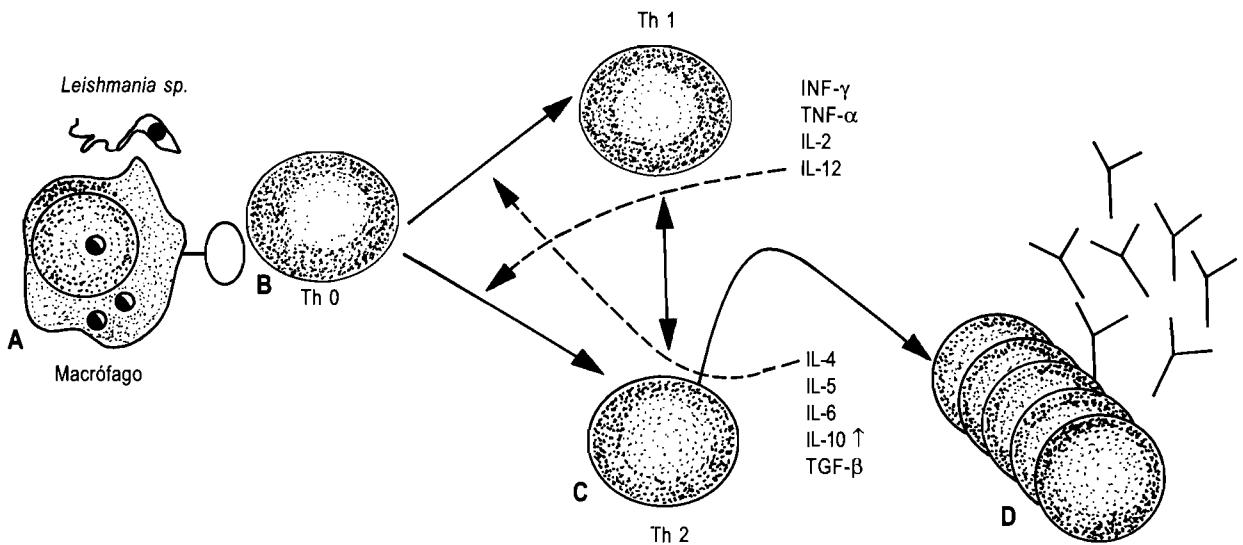



Fig. 8.4 — *O esquema acima nos mostra os possíveis padrões de resposta Th1XTh2, que podem ser observados em diferentes acometimentos da infecção por* Leishmania sp.: *A) Células do sistema monocítico-fagocitário (macrófagos) fazem a apresentação do antígeno de* Leishmania sp. *aos linfócitos. B) Após a apresentação, linfócitos T "helper" podem desempenhar dois tipos distintos de resposta. C) A resposta Th1 é caracterizada por um perfil de citocinas típicos com aumento do INF-γ, enquanto na resposta Th2 é observado um aumento da IL-10 e IL-4. D) O padrão de resposta Th2 parece induzir atividade policlonal de células B nas leishmanioses difusa e visceral.*

Na forma cutânea localizada observa-se uma correção com a resposta do tipo Th1, histologicamente caracterizada como um processo granulomatoso tipo tuberculóide, com proliferação linfocitária e plasmocitária marcada por ausência ou escassez de parasitos.

A imunidade celular é facilmente detectada, mas, ao contrário do que ocorre nas formas auto-resolutivas, a doença progride, podendo evoluir para a forma cutaneomucosa, a qual apresenta expressão simultânea de citocinas Th1 e Th2, ou seja, um padrão Th0.

A leishmaniose cutâneo-difusa está correlacionada com a resposta do tipo Th2, na qual existe uma infiltração dérmica de macrófagos, habitualmente vacuolizados, repletos de amastigotas e com escassez de linfócitos, caracterizando um padrão de suscetibilidade em humanos.

A resposta imune celular de indivíduos portadores de LTA frente a antígenos de *Leishmania* pode ser demonstrada por testes *in vivo,* como o teste de intradermorreação de Montenegro, e pelo teste de proliferação linfocitária *in vitro.* A resposta imune celular é variável conforme o quadro clínico, estando presente nos pacientes acometidos pela forma cutânea, exacerbada nos casos de lesões mucosas e usualmente suprimida nos casos de leishmaniose difusa. É comum observar resposta imune celular contra antígenos de *Leishmania*, naqueles indivíduos portadores de LTA mesmo após anos de tratamento, bem como em indivíduos com leishmaniose cutânea que evoluíram para cura espontânea. São desconhecidos relatos de reinfecções por espécies homólogas, entretanto, já foi demonstrada a reinfecção por espécies heterólogas.

A resposta imune humoral está normalmente presente em todas as manifestações clínicas de LTA. Os níveis de anticorpos observados nos casos de leishmaniose difusa são elevados. Nos casos de leishmaniose cutâneo e cutaneomucosa, os níveis de anticorpos são baixos ou discretamente aumentados quando ocorre acometimento de mucosa. Após cura clínica, os títulos de anticorpos decrescem, deixando de ser detectados alguns meses após a cura em alguns casos.

Estudos recentes demonstram uma variação no padrão de resposta humoral de anticorpos da subclasse IgG, conforme as diferentes formas clínicas da leishmaniose tegumentar.

Observa-se um aumento dos níveis de anticorpos IgG1 e IgG3 nas formas clínicas cutânea e cutaneomucosa, enquanto na forma cutâneo difusa observa-se um aumento nos níveis de IgG4 e IgG1.

REGULAÇÃO GENÉTICA

Pouco se sabe sobre a variação genética das populações humanas com relação à leishmaniose tegumentar. Na leishmaniose cutaneomucosa, causada pela *L. braziliensis*, em populações co-existentes de índios americanos e negros, que tiveram retida a sua integridade genética em uma área remota da Bolívia, foram observadas diferenças por Walton e Valverde, em 1979. Na população negra havia o desenvolvimento de lesões cutaneomucosas rapidamente, resultando em severa injúria facial e forte reação do tipo hipersensibilidade retardada frente a antígenos de *Leishmania* (teste de Montenegro). Em contraste, a população índia adquiria lesões com lento desenvolvimento, não-destrutivas e pequena resposta do tipo hipersensibilidade retardada ao teste de Montenegro.

PATOGENIA

No início da infecção, as formas promastígotas são inoculadas na derme durante o repasto sangüíneo do flebotomíneo. As células destruídas pela probóscida do inseto e a saliva inoculada atraem para a área células fagocitárias mononucleares, os macrófagos e outras células da série branca. Papel importante é desempenhado pelo macrófago, célula especializada em identificar e destruir corpos estranhos, incluindo parasitos. Certos macrófagos são capazes de destruir os parasitos diretamente, enquantos outros necessitam ser estimulados. Somente macrófagos fixos (histiócitos) não- estimulados são hábeis para o estabelecimento da infecção. Ao serem fagocitadas, as promastígotas transformam-se em amastígotas e iniciam reprodução por divisões binárias sucessivas; mais macrófagos são atraídos ao sítio, onde se fixam e são infectados. A lesão inicial é manifestada por um infiltrado inflamatório composto principalmente de linfócitos e de macrófagos na derme, estando estes últimos abarrotados de parasitas.

Período de Incubação

Este período, que corresponde ao tempo decorrido entre a picada do inseto e o aparecimento de lesão inicial, varia entre duas semanas e três meses, segundo observações feitas no Brasil.

Evolução

As lesões iniciais são semelhantes, independentemente da espécie do parasito. Esta forma inicial pode regredir espontaneamente após um breve curso abortivo, pode permanecer estacionária ou evoluir para um nódulo dérmico chamado "histiocitoma", localizado sempre no sítio da picada do vetor infectado.

O "histiocitoma" desenvolve-se em diferentes ritmos, dependendo da espécie de *Leishmania* envolvida. Nos estágios iniciais da infecção, histologicamente a lesão é caracterizada pela hipertrofia do extrato córneo e da papila, com acúmulo de histiócitos nos quais o parasito se multiplica. Gradualmente forma-se um infiltrado celular circundando a lesão, consistindo principalmente em pequenos e grandes linfócitos, entre os quais alguns plasmócitos. Como resultado, forma-se no local uma reação inflamatória do tipo tuberculóide. Ocorre necrose resultando na desintegração da epiderme e da membrana basal que culmina com a formação de uma lesão úlcero-crostosa.

Após a perda da crosta, observa-se uma pequena úlcera com bordas ligeiramente salientes e fundo recoberto por exsudato seroso ou seropurulento. Esta lesão progride, desenvolvendo-se em uma típica úlcera leishmaniótica que, por seu aspecto morfológico, pode ser reconhecida imediatamente. Trata-se de uma úlcera de configuração circular, bordos altos (em moldura), cujo fundo é granuloso, de cor vermelha intensa, recoberto por exsudato seroso ou seropurulento, dependendo da presença de infecções secundárias.

As lesões podem assumir, entretanto, outras formas menos características: seca e hipercerastósica, vegetativa framboesiforme, com exsudato seropurulento, lembrando a framboesia (bouba). Simultaneamente, ou em seguida ao aparecimento da lesão inicial, pode ocorrer disseminação linfática ou hematogênica, produzindo metástases cutânea, subcutânea ou mucosa.

Seguido a um tratamento com sucesso, forma-se no local, em substituição à úlcera, uma cicatriz característica. Em geral a área cicatricial está despigmentada, com uma leve depressão na pele, com uma fibrose sob a epiderme, que está fina (Fig. 8.5).

FORMAS CLÍNICAS

Um amplo espectro de formas pode ser visto na leishmaniose tegumentar americana, variando de uma lesão autoresolutiva a lesões desfigurantes. Esta variação está intimamente ligada ao estado imunológico do paciente e às espécies de *Leishmania*.

Apesar da ampla variedade de formas clínicas encontrada em pacientes com LTA, podemos agrupá-las em três tipos básicos: leishmaniose cutânea (LC), leishmaniose cutaneomucosa (LCM) e leishmaniose cutânea difusa (LCD). Estas formas clínicas são provocadas por diferentes espécies de *Leishmania* e estão associadas ao estado imune do hospedeiro, como já dissemos. A Tabela 8.1 resume as principais características destas formas clínicas.

Leishmaniose Cutânea

A leishmaniose cutânea é caracterizada pela formação de úlceras únicas ou múltiplas confinadas na derme, com a epiderme ulcerada. Resultam em úlceras leishmanióticas típicas, ou, então, evoluem para formas vegetantes verrucosas ou framboesiformes. A densidade de parasitos nos bordos da úlcera formada é grande nas fases iniciais da infecção, com tendência à escassez nas úlceras crônicas. A leishmaniose cutâneo-disseminada é uma variação da forma cutânea e geralmente está relacionada com pacientes imunossuprimidos (AIDS).

As espécies de *Leishmania* que produzem esta forma clínica nas Américas Central e do Sul pertencem aos complexos *mexicana* e *braziliensis*. No Brasil, as espécies que têm sido encontradas parasitando o homem são:

L. braziliensis

Provoca no homem lesões conhecidas por úlcera-de-Bauru, ferida brava, ferida seca e bouba. As lesões primárias são usualmente únicas, ou em pequeno número, mas freqüentemente de grandes dimensões, com úlceras em forma de cratera (Fig. 8.6C). O curso da infecção é geralmente irregular e crônico; e a tendência para cura espontânea, que depende em parte do tipo e da localização das lesões, varia grandemente de uma região geográfica para outra. Esta espécie é responsável pela forma cutânea mais destrutiva dentre as demais conhecidas.

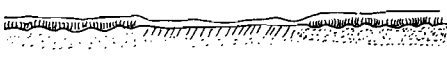



Fig. 8.5 — *Evolução da lesão ulcerada na leishmaniose tegumentar americana.*

Tabela 8.1
Características Principais das Formas Clínicas da LTA no Brasil

Formas Clínicas	*Localização*	*Teste de Montenegro*	*Espécie de* Leishmania
Leishmaniose cutânea	Infecção confinada na derme, com epiderme ulcerada	Positivo	*L. amazonensis* *L. braziliensis* L. guyanensis *L. lainsoni*
Leishmaniose cutaneomucosa	Infecção na derme, com úlceras. Lesões metastáticas podem ocorrer, com invasão de mucosa e destruição de cartilagem	Positivo (resposta exagerada)	*L. braziliensis* *L. guyanensis**
Leishmaniose cutânea difusa	Infecção confinada na derme, formando nódulos não ulcerados. Disseminação por todo o corpo	Negativo (imunidade celular comprometida)	L. amazonensis

*LCM por esta espécie é relatada em poucos casos na Amazônia.

L. guyanensis

Esta espécie causa no homem lesões cutâneas conhecidas por *pian bois*. Pode apresentar-se sob a forma de úlcera única do tipo "cratera de lua" e freqüentemente dissemina-se dando origem a úlceras similares pelo corpo. Estas metástases são linfáticas, apresentando-se no início como nódulos subcutâneos móveis (forma hipodérmica nodular não ulcerada) que mais tarde aderem à pele e ulceram (forma nodular-ulcerada). Linfagite e linfadenopatia são relativamente freqüentes em indivíduos parasitados por esta espécie (Fig. 8.6A). Podem também ocorrer formas verrucosas vegetativas. Em muitos casos podem ocorrer úlceras múltiplas em decorrência de também múltiplas picadas do inseto vetor, que é encontrado em grande número e com alta taxa de infecção na natureza.

L. amazonensis

Em geral, esta espécie produz, no homem, lesões ulceradas simples e limitadas, contendo numerosos parasitos nos bordos da lesão. Não é um parasito comum do homem devido provavelmente aos hábitos noturnos do vetor.

L. laisonsi

Trata-se de uma nova espécie isolada recentemente de oito pacientes com lesões cutâneas no Estado do Pará. Produz úlcera cutânea única e não há evidências de envolvimento nasofaríngeo. Pouco se conhece ainda sobre este parasito.

Leishmaniose Cutaneomucosa (LCM)

Esta forma clínica é conhecida por espúndia e nariz de tapir ou de anta. O agente etiológico é a *L. braziliensis*. O curso da infecção nas fases iniciais ocorre como já visto anteriormente na forma cutânea provocada por este parasito.

Um dos aspectos mais típicos da doença causada pela *L. braziliensis* é a freqüência com que o parasito produz, meses ou anos após a lesão inicial primária, lesões destrutivas secundárias envolvendo mucosas e cartilagens. Trata-se de um processo lento, de curso crônico. Estas lesões secundárias podem ocorrer por extensão direta de uma lesão primária ou então através da disseminação hematogênica. Cerca de 70% dos casos com lesão de mucosa aparecem dentro dos primeiros cinco anos após a lesão primária cutânea e 30% após cinco anos. A freqüência com que as formas mucosas secundárias ocorrem no Brasil varia bastante.

As regiões mais comumente afetadas pela disseminação metastásica são o nariz, a faringe, a boca e a laringe. O primeiro sinal de comprometimento mucoso manifesta-se por eritema e discreto infiltrado inflamatório no septo nasal, resultando em coriza constante e posteriormente em um processo ulcerativo. Atinge depois o vestíbulo, as asas do nariz, o assoalho da fossa nasal, o palato mole e a úvula, daí descendo para a faringe, podendo comprometer a laringe e a traquéia. A destruição do septo provoca mudança anatômica e aumento do órgão, que se constitui no chamado nariz de anta. Em muitos casos ocorre completa destruição de toda a estrutura cartilaginosa do nariz.

O processo ulcerativo pode atingir os lábios e se propagar pela face. Estas graves mutilações criam ao paciente dificuldades de respirar, falar e se alimentar. São freqüentes, nesta fase, complicações respiratórias por infecções secundárias, podendo levar o paciente ao óbito (Fig. 8.6D).

Trabalhos recentes demonstraram a presença do parasito na área cicatricial de antigas lesões tratadas de alguns pacientes. Isto pode explicar, em certos indivíduos, a ocorrência de metástases anos após o tratamento. Os mecanismos pelos quais as amastígotas não provocam reativação da lesão na cicatriz são desconhecidos. Magalhães, Mayrink e cols. acreditam que a permanência de amastígotas em cicatrizes seja devido a uma ineficácia do esquema de tratamento, permitindo a sobrevivência de parasitos no local, já que em mais de 4.000 casos de portadores de *L. braziliensis* tratados, nunca observaram o aparecimento de lesões metastáticas.

A espécie *L. guayanensis* também pode provocar lesões cutaneomucosas, embora sejam raros os casos relatados na Amazônia.

Leishmaniose Cutânea Difusa (LCD)

Caracteriza-se pela formação de lesões difusas não-ulceradas por toda a pele, contendo grande número de amastígotas. Esta forma clínica é provocada por parasitos do complexo *mexicana*, cujo agente etiológico é *L. pifanoi*, na Venezuela, e *L. amazonensis*, no Brasil. O termo LCD foi adotado por Convit, em 1958, na Venezuela. Esta entidade mórbida envolve amplas áreas da pele, particularmente extremidades e outras partes expostas, onde numerosas erupções papulares ou nodulares não-ulceradas são vistas (Fig. 8.6B).

O curso da infecção inicial se processa, como visto anteriormente, com a formação de uma úlcera única. Não se sabe ao certo, mas cerca de 40% dos pacientes parasitados pela *L. amazonensis* desenvolvem a LCD. Não há dúvidas de que a multiplicidade de lesões não é devida a repetidas picadas do vetor, mas sim ao resultado de metástases do parasito de um sítio para outro através de vasos linfáticos ou migração de macrófagos parasitados.

A LCD está estreitamente associada a uma deficiência imunológica do paciente, em que a resposta imune celular

Fig. 8.6 A, B, C, e D — *Casos humanos de leishmaniose tegumentar americana: A) Caso de LTA por* L. guyanensis *originário do Pará. Observar a lesão inicial no dorso da mão direita e o envolvimento ganglionar subseqüente (área demarcada). B) Caso de LCD por* L. amazonensis *originário de Tucuruí, PA. Observar lesões nodulares distribuídas por todo o braço. C) Caso de LTA por* L. braziliensis *originário de Caratinga, MG. Observar lesão ulcerada única em forma de cratera, com bordos elevados. D) Caso de LCM por* L. braziliensis *originário de Caratinga, MG. Observar extensa destruição nasal, incluindo o septo. (Fotos de Wilson Mayrink e Odair Genaro.)*

está deprimida com relação a antígenos de *Leishmania*, levando-o a um estado de anergia imunológica frente à infecção estabelecida. Esses pacientes não respondem ao antígeno de Montenegro. A doença caracteriza-se por curso crônico e progressivo por toda a vida do paciente, não respondendo aos tratamentos convencionais.

EPIDEMIOLOGIA

A leishmaniose tegumentar americana é primariamente uma enzootia de animais silvestres. A transmissão ao homem ocorre quando este penetra em áreas onde a doença ocorre, passando a ter um caráter zoonótico.

Acredita-se que as formas promastígotas de *Leishmania* sejam parasitos primitivos dos flebotomíneos (ou de seus antecessores). A *Leishmania* provavelmente se adaptou à sobrevivência em mamíferos após a inoculação do organismo durante a evolução dos hábitos hematófagos dos flebotomíneos ancestrais. Os hospedeiros mamíferos agem agora não somente como um suporte para fornecer sangue para estes insetos, mas também como uma fonte de infecção das amastigotas localizadas na pele ou no sangue desses animais.

Um grande número de espécies de mamíferos age como reservatório de *Leishmania*. Os parasitos são comumente encontrados em roedores, marsupiais, edentados, procionídeos, canídeos, primatas e ungulados primitivos.

No hospedeiro mamífero, considerado o reservatório natural do parasito, raramente a *Leishmania* produz doença. A infecção usualmente permanece benigna e inaparente, sugerindo uma antiga e bem balanceada relação parasito-hospedeiro. Em hospedeiros acidentais, entretanto, incluindo o homem e alguns animais domésticos, como cães e burros, a infecção produz comumente lesões na pele. Felizmente, muitas espécies de flebotomíneos preferem um só hospedeiro ou não são atraídas pelo homem, restringindo assim a doença humana. Entretanto, as espécies que parasitam o homem estão distribuídas em vastas áreas do mundo, acometendo parcela significativa da população humana.

As espécies de *Leishmania* que parasitam o homem no Brasil possuem geralmente diferentes reservatórios naturais e vetores. Este fato pode ser explicado pela estreita relação que ocorre entre determinadas espécies de flebotomíneos e sua fonte alimentar. Deste modo, no mesmo ecótopo estão presentes o vetor e o hospedeiro reservatório. Assim, o ciclo epidemiológico de algumas espécies de *Leishmania* ocorre no topo das árvores entre animais arborícolas e vetores ali presentes, e que destes se alimentam, enquanto em outras espécies do parasito o ciclo ocorre na base das árvores, no nível do chão entre roedores terrestres e vetores aí existentes. Algumas vezes, entretanto, os ciclos epidemiológicos de diferentes espécies de *Leishmania* podem se superpor, resultando em um animal infectado por duas espécies diferentes de *Leishmania*. Isto pode ocorrer quando o reservatório animal ocupa duas áreas diferentes e serve de fonte de alimentação para as diferentes espécies de flebotomíneos que estão envolvidas na transmissão nestas áreas (ver Capítulo 42 - Psychodidae).

A Tabela 8.2 mostra os principais reservatórios e vetores das espécies de *Leishmania* que causam a LTA no Brasil.

Distribuição Geográfica

A leishmaniose tegumentar ocorre no noroeste da Índia e Paquistão, Oriente Médio, sul da Rússia, litoral dos países situados no mar Mediterrâneo, norte, oeste e centro da África. Na América, a leishmaniose tegumentar americana é endêmica no México, na maior parte da América Central e em todos os países da América do Sul, exceto o Chile. No Brasil, ocorre em todos os estados, com maior incidência na

Tabela 8.2
Hospedeiros e Vetores Principais de Espécies de *Leishmania* que Causam a Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil

Parasito	*Reservatório Animal Silvestre*	*Reservatório Urbano*	*Vetor*
L. braziliensis	Roedores *Akodon, Proechimys* *Oryzomys*	Cão Cavalo	*Lu. intermedia* *Lu. pessoai* *Lu. wellcomei* *Lu. whitmani*
L. guyanensis	Edentados *Choloepus didactylus* *Tamandua tetradactyla* Marsupiais *Didelphis marsupialis*		*Lu. umbratilis* *Lu. anduzei*
L. amazonensis	Roedores *Proechimys* *Oryzomys* *Neacomys* Marsupiais *Metachirus, Didelphis,* *Marmosa*		*Lu. flaviscutellata* *Lu. olmeca nociva*
L. lainsoni	*Cuniculus paca*		*Lu. ubiquitalis*

Região Norte. Em algumas zonas, a população exposta ao risco de infecção pode ser numerosa, incluindo crianças, enquanto em outras localidades a enfermidade está restrita a grupos ocupacionais, como os que trabalham em zonas florestais. Geralmente é mais comum em zonas rurais do que urbanas. As Figs. 8.7 e 8.8 mostram distribuição da LTA no Brasil.

A seguir, discutiremos os aspectos epidemiológicos mais importantes das espécies de *Leishmania* que causam a LTA no Brasil.

Leishmania braziliensis

Devido à ampla distribuição geográfica desta espécie, ocorrem algumas variações que são peculiares em algumas áreas onde a doença tem sido estudada nos últimos anos.

É a espécie mais amplamente distribuída e ocorre nos Estados do Pará, Ceará, Amapá, Paraíba, Bahia, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Minas Gerais, Goiás e Mato Grosso. É possível que sua distribuição possa ser maior, necessitando maiores estudos.

Embora nestas regiões ocorram diferenças entre os mamíferos e flebotomíneos envolvidos no ciclo da *Leishmania*, é ponto claro que a disseminação da *L. braziliensis* nestas regiões tem como característica comum a destruição das florestas primárias e, como conseqüência, a invasão por parte dos vetores, do ambiente peridoméstico.

No Pará, particularmente na Serra dos Carajás, o vetor da *L. braziliensis* é a *Lu. wellcomei.* O homem adquire a infecção durante o dia, em todo o período estacional das chuvas, de dezembro a maio. A infecção é adquirida quando o homem penetra na mata, uma vez que o vetor não apresenta hábitos domiciliares. Até o presente momento, não se conseguiu identificar o reservatório animal nesta localidade.

Nos outros estados, como já foi dito, o homem tem adquirido a doença após a devastação das florestas, fato que tem causado drásticas mudanças no meio ambiente. Devido a isto, as áreas rurais do Estado do Rio de Janeiro contam com a presença de grande número da *Lu. intermedia*, que tem sido suspeita do envolvimento na transmissão no peridomicílio. Entretanto, este quadro se inverte nas regiões de São Paulo, Minas Gerais e Espírito Santo, onde os flebotomíneos possíveis responsáveis pela transmissão da doença são: *Lu. fischeri, Lu. migonei* e *Lu. whitmani*, enquanto a *Lu. intermedia* ocorre em pequeno número.

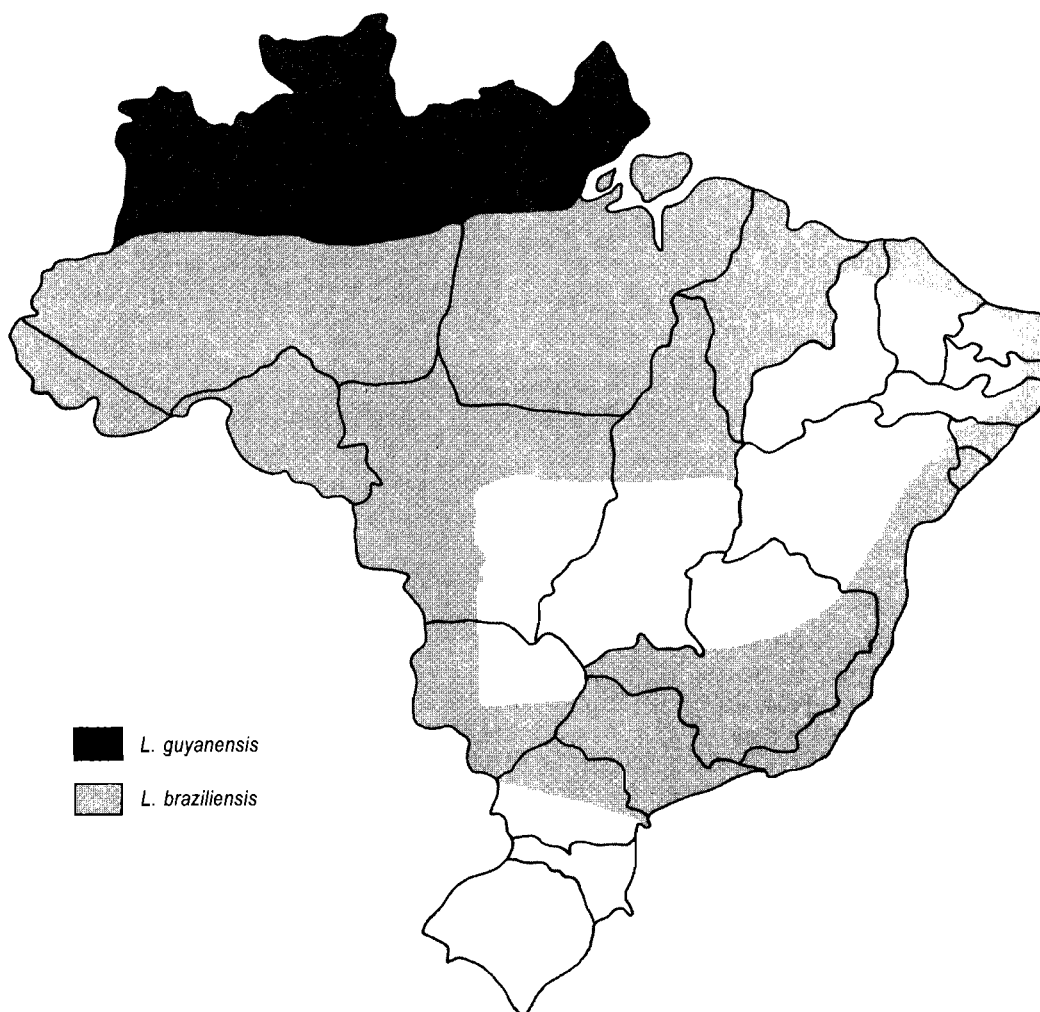



Fig. 8.7 — *Distribuição de leishmaniose cutânea e cutaneomucosa causada por espécies do subgênero* Viannia *no Brasil.*

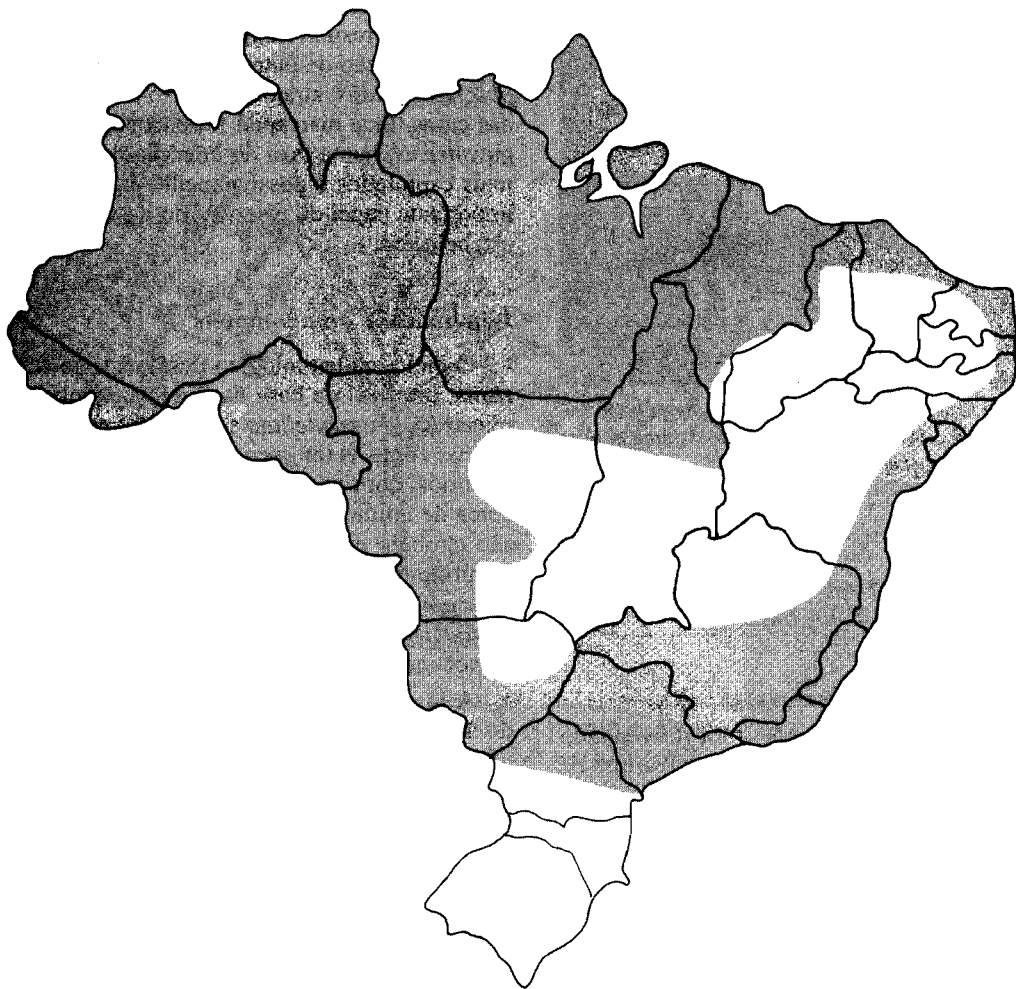



Fig. 8.8 — *Distribuição da leishmaniose cutânea e cutaneodifusa (restrita ao Norte) causada por espécies do subgênero* Leishmania; L. amazonensis.

Na região do Vale do Rio Doce, em Minas Gerais, e no Espírito Santo, a transmissão da LTA ocorre em áreas ocupadas por floresta secundária, atingindo principalmente moradores da zona rural. Acomete com maior freqüência jovens e adultos que se expõem à infecção durante o trabalho campesino e ao entrarem nas matas para apanhar lenha. Nestas áreas, a transmissão também ocorre no peridomicílio, onde é comum a plantação de bananas, podendo se estender para dentro do domicílio.

Isto demonstra que flebotomíneos originalmente silvestres estão cada vez mais se aproximando do peridomicílio, como é caso da *Lu. whitmani*, que, na Amazônia, se restringe aos troncos de árvore, mostrando pouca inclinação a picar o homem, e em áreas do Nordeste, Sudeste e Sul do Brasil é considerada importante vetor, tanto no ambiente silvestre, quanto no peridomicílio.

Em Minas Gerais, cerca de 84% dos pacientes apresentam uma única lesão. As áreas mais afetadas do corpo são justamente as mais expostas durante a atividade rural: 59,7% nos membros inferiores, 15,9% nos braços, 5,9% no tronco, 11,2% na cabeça e 7,3% na face.

Várias espécies de animais domésticos têm sido encontradas infectadas com freqüência, entre elas cavalos, burros e cães (Fig. 8.9). Na área rural de Viana (ES), 25% dos cães foram encontrados infectados por *L. braziliensis* e uma estreita correlação entre prevalência e distribuição da infecção humana e canina foi estabelecida. Similares níveis de prevalência canina foram encontrados em Nova Iguaçu (RJ), onde 20-25% dos cães estavam infectados por este parasito. Esta prevalência é muito mais alta do que a taxa canina que ocorre no Peru, onde os cães são os maiores reservatórios da UTA, cujo agente etiológico é a *L. peruviana*.

No Vale do Rio Paranapanema (SP), a *L. braziliensis* tem sido encontrada parasitando o homem, cavalos e cães, mas não animais silvestres. Neste local, a transmissão ocorre em comunidades antigas, bem estabelecidas, em áreas não-florestais, onde a manutenção do ciclo de transmissão parece envolver flebotomíneos com hábitos peridomiciliares e animais domésticos como reservatórios, a exemplo do que ocorre em Caratinga (MG).

Especula-se, portanto, o papel desses animais como reservatório doméstico da *L. braziliensis*, pois sua importância ainda não foi devidamente esclarecida.

Pouco se conhece até o presente momento sobre os reservatórios naturais da *L. braziliensis*. Já foi isolada de poucos exemplares de roedores da espécies *Akodon cursor,*

Fig. 8.9 — *Leishmaniose tegumentar canina. Cão apresentando lesão única na face interna da orelha. Infecção por* L. braziliensis *na área rural de Caratinga, MG. (Foto de Odair Genaro.)*

Proechimys dimidiatus e *Oryzomys sp.*, necessitando de maiores investigações (Fig. 8.10C).

Leishmania guyanensis

O ciclo epidemiológico desta espécie foi desvendado por Lainson & Shaw na Amazônia. Ocorre na cobertura da floresta amazônica, no topo das árvores, cujo ciclo de transmissão é mantido à noite entre animais arborícolas, particularmente a preguiça de dois dedos (*Choloepus didactylus*) e o tamanduá (*Tamandua tetradactyla*), e os flebotomíneos, *Lu. umbratilis* como vetor primário e *Lu. anduzei* como vetor secundário. As fêmeas grávidas destes flebotomíneos descem para a base das árvores para ovipor e migram de volta ao topo para posteriores repastos sangüíneos sobre seus hospedeiros arborícolas. Estas migrações resultam usualmente em grandes concentrações de fêmeas sobre a base de árvores de grande porte, particularmente nas primeiras horas do dia, e muitas destas podem estar infectadas. Normalmente estes flebotomíneos não estão inclinados a picar o homem, mas quando são perturbados por sua atividade (derrubada de árvores ou simplesmente encostar-se nestas), atacam-no avidamente (Fig. 8.10B). Durante uma captura destes insetos sobre a casca de árvores (por cerca de uma hora, às 8h) dois técnicos coletaram 72 exemplares de *Lu. umbratilis* atacando seus braços, dos quais 16 (22%) estavam infectados. Estes dois homens desenvolveram juntos 13 lesões devido à *L. guyanensis*. Há um relato também de um técnico que desenvolveu cerca de 100 lesões após ter passado uma noite fazendo capturas sobre uma plataforma instalada no topo de árvores na Amazônia. A taxa de infecção destes flebotomíneos é geralmente muito alta com relação às outras espécies, tendo sido encontrada na região de Manaus 8,1% para *Lu. umbratilis* e 3,4% para *Lu. anduzei*. A transmissão geralmente ocorre durante o dia quando a atividade do homem na floresta é maior.

Uma interessante variação na epidemiologia da *L. guyanensis* foi observada por Arias & Naiff, em 1981, na área periurbana de Manaus (AM). Neste local, o homem entra e destrói a floresta, estabelecendo conjuntos habitacionais cujas casas são construídas ao lado da mata, onde o ciclo de transmissão já está estabelecido. A construção destas casas e ruas resulta na fuga de alguns animais silvestres e na aproximação de outros, principalmente o gambá *Didelphis marsupialis*, atraído pelo lixo acumulado nos arredores das casas. Este marsupial foi encontrado parasitado por *L. guyanensis*, numa taxa de infecção de 61,9% entre 21 animais capturados e possivelmente passou a desempenhar o importante papel de reservatório nesta comunidade recém-estabelecida.

Leishmania amazonensis

O ciclo epidemiológico desta espécie ocorre na Amazônia, no nível da base da floresta envolvendo o flebotomíneo *Lu. flaviscutellata* como vetor primário e *Lu. olmeca nociva* como vetor secundário. Estes são essencialmente noturnos, com pequena capacidade de vôo e habitam até cerca de um metro de altura nas árvores. Os reservatórios são também essencialmente terrestres ou semiterrestres. Os principais são os roedores: *Proechimys guyannensis* e *Oryzomys capito*; *Neacomys, Dasyprocta, Marmosa, Metachirus* e *Cerdocyon thous*, considerados reservatórios secundários.

A *L. amazonensis* é relativamente rara no homem devido à atividade noturna de *L. flaviscutellata* e à pouca atratividade que o homem exerce sobre ela e está restrita a caçadores e pescadores que penetram na floresta à noite. A floresta de terrenos baixos (igapós e várzeas) é o local onde a infecção pode ser adquirida, desde que haja suficientes mamíferos reservatórios e uma grande população do vetor. Esta espécie tem se adaptado muito bem em florestas secundárias baixas (capoeiras), onde geralmente há grande número de roedores. Nas proximidades de Manaus (AM), a taxa de infecção de *L. flaviscutellata* foi de 0,5% e de *L. olmeca nociva* de 0,2% (Fig. 8.10A).

Leishmania lainsoni

Seus aspectos epidemiológicos permanecem pouco conhecidos. Este parasito tem sido isolado em cerca de 23% de animais da espécie *Cuniculus paca*. O vetor incriminado é *Lu. ubiquitalis*. Vários casos humanos de leishmaniose cutânea têm sido descritos na região de Tucuruí (Pará).

Leishmania shawi

Espécie descrita recentemente e que tem sido isolada de macacos, preguiças e procionídeos; o vetor é *Lu. whitmani* na Amazônia brasileira (Pará). Casos humanos de leishmaniose cutânea por esta espécie de parasito têm sido descritos ocorrendo no Acre e Pará.

Leishmania naiffi

Descrito também recentemente, o parasito tem sido isolado de edentados (*Dasypus novemcictus*) no Pará; os vetores são *Lu. ayrozai* e *Lu. paraensis*. Alguns casos humanos foram encontrados no Estado do Amazonas.

A Tabela 8.3 mostra o número de casos anuais que foram registrados no Brasil entre 1988 e 1997.

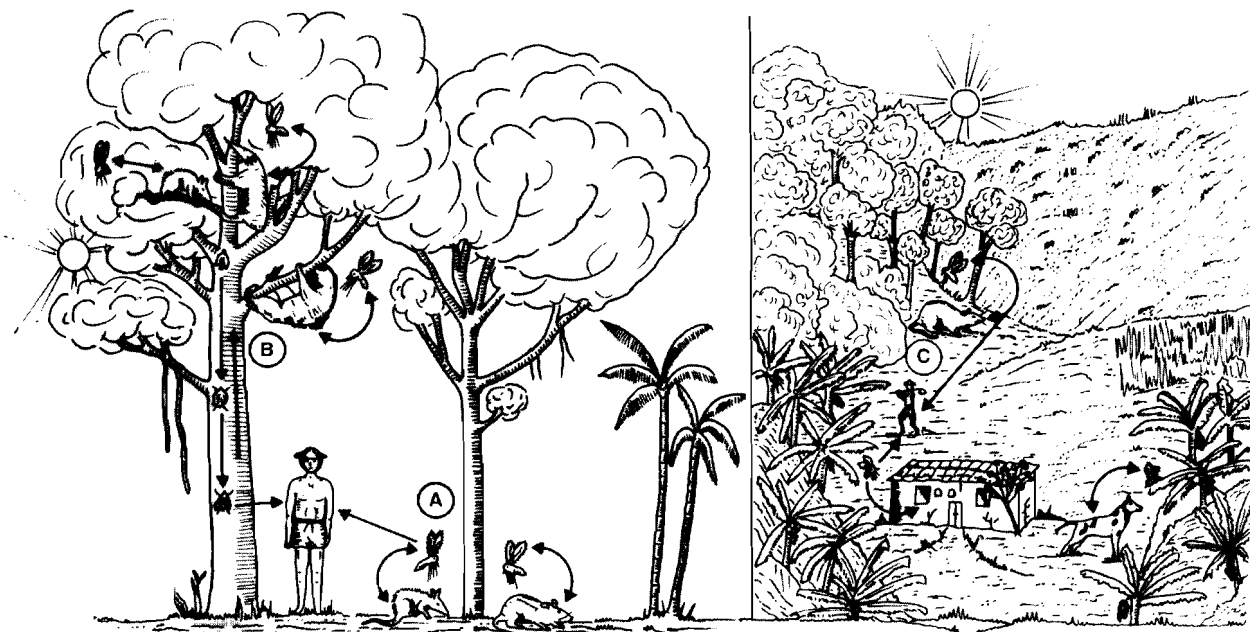



Fig. 8.10 — *Ciclo epidemiológico da leishmaniose tegumentar americana: A) Ciclo epidemiológico da* Leishmania amazonensis. *Este parasito é mantido na Amazônia na base das árvores entre roedores, principalmente* Proechimys guyanensis *e pelo vetor primário* Lu. flaviscutellata *e secundário* Lu. o. nociva, *de hábitos noturnos. B) Ciclo epidemiológico da* Leishmania guyanensis. *Este parasito é mantido na Amazônia no topo das árvores entre edentados, preguiça, tamanduá e marsupiais. O vetor primário é* Lu. umbratilis *e secundário* Lu. anduzei. *Os vetores, ao descerem para a base das árvores para oviposição, são perturbados pelo homem que os atrai. C) Ciclo epidemiológico da* Leishmania braziliensis. *O parasito é mantido no sudeste do Brasil entre roedores e talvez por animais domésticos como o cão. São vários os vetores, destacando-se a* Lu. intermedia.

PROFILAXIA

O controle de leishmaniose tegumentar americana é difícil nas vastas áreas florestais do Brasil e, no presente momento, é insolúvel. O uso, em larga escala, de inseticidas nas florestas tropicais não é somente altamente antieconômico mas representa, principalmente, perigo do ponto de vista biológico, com a destruição da população de pequenos mamíferos, afetando seriamente a fauna. Em áreas endêmicas do Sudeste do Brasil, a dedetização do ambiente domiciliar e peridomiciliar também não reduz a incidência da doença.

O desmatamento das florestas para o desenvolvimento da agricultura e pecuária reduz indubitavelmente as áreas endêmicas de leishmaniose, mas determina o aparecimento de grande número de casos durante este processo.

Em algumas situações é possível evitar a picada dos flebotomíneos através de proteção individual, com a utilização de repelentes e utilização de mosquiteiros de malha fina, mas nem sempre isto é possível.

Em áreas de colonização recente, próximas de florestas, principalmente na Amazônia, pode-se evitar a transmissão intradomiciliar e peridomiciliar. Recomenda-se a construção

Tabela 8.3
Casos de LTA Humana no Brasil entre 1988 e 1997

Ano	*1988*	*1989*	*1990*	*1991*	*1992*	*1993*	*1994*	*1995*	*1996*[1]	*1997*[2]
Norte	10.209	7.365	7.318	9.359	9.720	9.739	11.306	13.117	9.962	11.541
Nordeste	8.802	8.896	12.428	12.020	7.140	8.218	14.426	13.887	11.304	12.348
Centro-Oeste	3.886	2.309	2.468	3.546	2.264	3.907	4.247	5.343	4.756	4.985
Sudeste	2.017	2.241	2.347	3.386	3.854	4.771	3.763	2.605	2.368	1.967
Sul	199	318	192	139	890	819	1.361	796	613	453
Total	25.113	21.129	24.753	28.450	24.868	27.454	35.103	35.748	30.036	31.294

Fonte: Fundação Nacional de Saúde
[1] acrescidos 1.033 informados pelos estados como não-autóctones;
[2] dados preliminares sujeitos à revisão.

das casas a uma distância mínima de 500m da mata. Devido à baixa capacidade de vôo dos flebotomíneos, raramente ultrapassam esta distância.

Engenheiros, topógrafos, geólogos, militares, mateiros, pescadores, lenhadores e biólogos em geral, que estão sempre em contato com regiões endêmicas, devem tomar medidas de proteção individual aqui citadas.

A solução ideal para o controle da leishmaniose tegumentar, particularmente no Brasil, é a produção de uma vacina.

A busca de uma vacina efetiva contra a LTA é realizada atualmente em vários países, incluindo o Brasil. Aqui, os estudos iniciados na década de 40 por Pessoa foram retomados na década de 70 pelo Grupo de Leishmanioses liderados pelo prof. Wilson Mayrink, no Departamento de Parasitologia da Universidade Federal de Minas Gerais. Esta vacina constituía-se do extrato aquoso de cinco cepas de *Leishmania* provenientes dos Estados de Minas Gerais, Goiás, Amazonas e Ceará. As promastígotas são cultivadas no meio LIT e, na sua composição, metade dos organismos é rompida por ultra-som e metade deixada intacta. A padronização é feita pela dosagem de nitrogênio total. Atualmente está em avaliação uma vacina contendo apenas uma cepa de parasito *L. amazonensis*.

Os ensaios realizados mostraram que a vacina induz uma sensibilização demonstrável até 14 anos após vacinação (resultados obtidos em indivíduos vacinados e residentes em zona endêmica). A proteção conseguida foi de 50% dos indivíduos vacinados e observados durante um ano.

Atualmente estão sendo conduzidos estudos no sentido de aumentar os níveis de proteção e de viabilizar sua utilização em áreas de alto risco.

Outros estudos estão sendo realizados para a obtenção de uma vacina contra a LTA canina.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico Clínico

O diagnóstico clínico da LTA pode ser feito com base na característica da lesão que o paciente apresenta, associado à anamnese, na qual os dados epidemiológicos são de grande importância. Deve ser feito o diagnóstico diferencial de outras dermatoses granulomatosas que apresentam lesões semelhantes à LTA e que podem ser confundidas, como tuberculose cutânea, hanseníase, infecções por fungos (blastomicose e esporotricose), úlcera tropical e neoplasmas.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Pesquisa de Parasito

A demonstração do parasito pode ser feita do material obtido da lesão existente através de:

- *Exame direto de esfregaços corados*. Após anestesia local, pode-se fazer biópsia ou curetagem nos bordos da lesão. Retira-se um fragmento com o qual é feito esfregaço em lâmina por aposição, e corado por derivados de Romanowsky, Giemsa ou Leishman.

A avaliação exaustiva de um técnico microscopista bem treinado contribui para a melhora da sensibilidade do método.

Com uma casuística de aproximadamente 7.000 casos de pacientes com diferentes formas clínicas de LTA, Mayrink e cols. observaram um índice de 83% de positividade nos exames diretos de lesões cutaneomucosas.

- *Exame histopatológico*. O fragmento de pele obtido pela biópsia é submetido a técnicas histológicas de rotina e exame por um experiente patologista. O encontro de amastígotas ou de um infiltrado inflamatório compatível pode definir ou sugerir o diagnóstico, respectivamente.
- *Cultura*. Pode ser feita a cultura de fragmentos do tecido ou de aspirados dos bordos da lesão e de linfonodos infartados de áreas próximas a esta.

Existem diversos meios apropriados para cultivos de *Leishmania*, e o meio NNN associado ao LIT (*Liver Infusion Triptose*) suplementado com antibióticos é o mais utilizado, pois aumenta a probabilidade de isolamento do parasito. A cultura deve ser mantida por três repiques sucessivos com intervalo de dez dias entre um e outro.

O isolamento do parasito através de culturas de fragmentos das bordas das lesões pode aumentar a sensibilidade mas são facilmente contaminadas pois podem carrear uma grande quantidade de microrganismos que coabitam o local; desta forma, o inóculo em animais sensíveis como o *hamster* é mais indicado.

- *Inóculo em animais*. O *hamster* é o animal mais utilizado para o isolamento de *Leishmania*. Inocula-se via intradérmica, no focinho ou patas, um triturado do fragmento com solução fisiológica.

Este método fica limitado às instituição científicas devido ao alto custo da manutenção desses animais.

PESQUISA DO DNA DO PARASITO

A PCR (reação em cadeia da polimerase) tem se mostrado como uma nova opção de diagnóstico de LTA, principalmente em função de sua grande sensibilidade. Assim sendo, busca-se suprir eventuais deficiências dos métodos que pesquisam a forma amastígota do parasito no material obtido da lesão. Recentes validações desta metodologia mostram que é possível identificar o agente etiológico em nível de gênero, a partir do material clínico obtido para os exames parasitológicos convencionais. Com isso, as biópsias das bordas das lesões de pacientes suspeitos de serem portadores de LTA são fontes de pesquisa de DNA de *Leishmania sp*., pela PCR.

MÉTODOS IMUNOLÓGICOS

Métodos para a Avaliação da Resposta Celular

Teste de Montenegro

O teste imunológico mais utilizado no Brasil tem sido o teste intradérmico de Montenegro. Este teste avalia a reação de hipersensibilidade retardada do paciente e é utilizado para o diagnóstico ou para monitorização de programas de vacinação contra LTA, ora realizado no Brasil. Sua sensibilidade varia entre 82,4% e 100% de acordo com os vários trabalhos realizados e esta variação pode ser atribuída a diferenças na preparação do antígeno utilizado.

Vários antígenos podem ser empregados para o teste de Montenegro. Um antígeno que usa formas promastígotas mortas foi padronizado e oferece melhores resultados na concentração de 40µg de nitrogênio por mililitro,

O teste consiste no inóculo de 0,1ml de antígeno intradermicamente na face interna do braço. No caso de rações positivas, verifica-se o estabelecimento de uma reação inflamatória local formando um nódulo ou pápula que atinge o auge em 48-72 horas, regredindo então. A intensidade da reação varia bastante e até o momento não foi padronizada uma medida limite em que se possa dizer que o teste seja positivo ou negativo.

Na interpretação dos resultados devem ser observados os seguintes aspectos:

- na forma cutânea simples da LTA, a reação inflamatória pode variar de acordo com a evolução da doença, sendo maior nas úlceras crônicas;
- na forma mucosa da LTA, a reação inflamatória pode ser tão intensa a ponto de provocar flictemas e necrose, devido ao estado hiper-reativo do paciente;
- na forma difusa da LTA, a resposta é usualmente negativa devido ao estado anérgico em que se encontra o paciente;
- em pacientes tratados, instala-se uma imunidade celular duradoura, permanecendo teste positivo durante muitos anos e, em alguns casos, indefinidamente.

MÉTODOS PARA A AVALIAÇÃO DA RESPOSTA HUMORAL

Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI)

Entre os métodos sorológicos utilizados para diagnóstico da LTA, a RIFI é o mais utilizado. Sua sensibilidade é relativamente alta, variando nos estudos realizados. Os títulos de anticorpos são normalmente baixos em casos com lesão cutânea recente, mas podem estar aumentados nas formas crônicas da doença, especialmente em casos de envolvimento mucoso.

Como o teste não é espécie-específico, ocorrem reações cruzadas com outros tripanossomatídeos, dificultando o seu uso em áreas endêmicas onde ocorrem a doença de Chagas e o calazar.

Os testes de hemaglutinação indireta e contra-imunoeletroforese não se têm mostrado superiores à RIFI e nem acrescentado maiores informações para o diagnóstico da LTA. Em algumas áreas onde há dificuldade na realização da pesquisa do parasito, o diagnóstico pode ser feito com base na avaliação clínico-epidemiológica associada ao teste de Montenegro. Chamamos a atenção que em alguns casos em que não se consegue demonstrar o parasito, e na ausência de diagnóstico imunológico, deve ser feito o tratamento de prova.

TRATAMENTO

O tratamento da LTA foi introduzido pelo médico brasileiro Gaspar Vianna, em 1912, com o uso do antimonial tártaro emético. Esta droga durante muitos anos se constituiu na única arma terapêutica em todo o mundo. Atualmente utiliza-se um antimonial pentavalente, Glucantime® (antimoniato de N-metilglucamina).

O esquema terapêutico varia muito no Brasil, mas usualmente os resultados são excelentes utilizando-se o seguinte esquema: 17mg Sb^{5+}/kg peso/dia, durante dez dias. Faz-se um intervalo de dez dias e novamente inicia-se outra série de tratamento durante dez dias. A dose máxima por injeção deve ser de 10 ml, independente do peso do paciente. O número de séries necessárias varia de acordo com o processo de cura da lesão. Recomenda-se a continuação do tratamento até completa cicatrização da úlcera.

A via de administração é geralmente intramuscular, mas também pode ser feito endovenoso ou local. A droga não deve ser utilizada em pacientes cardíacos e nem em mulheres grávidas, pois o antimônio pode provocar alterações eletrocardiográficas e também é abortivo.

No entanto, o Ministério da Saúde preconiza o uso de 20mgSb^{5+}/kg peso/dia, durante 20 dias, para a leishmaniose cutânea e 30 dias para leishmaniose cutaneomucosa. Todavia, em nossas experiências clínicas observamos um alto índice de recidivas neste esquema de tratamento. Este antimonial é indicado para o tratamento de todas as formas de leishmaniose tegumentar, embora as formas mucosas exijam maior cuidado, podendo apresentar respostas mais lentas e maior possibilidade de recidivas. As lesões ulceradas podem sofrer contaminação secundária, razão pela qual devem ser prescritos cuidados locais como limpeza com água e sabão e se possível compressas com KMnO4 (permaganato de potássio) na diluição de 1/5.000ml de água.

Em casos de resistência ao tratamento, pode ser utilizado o isotianato de pentamidina ou a anfotericina B.

A pentamidina está sendo atualmente utilizada com grande sucesso no tratamento da LTA pela *L. guyanensis*, em Manaus.

Atualmente está sendo testado, com promissores resultados, um tratamento local utilizado um ungüento de paramomicina a 15% e cloridrato de metilbenzotônio a 12%.

IMUNOTERAPIA

Foi introduzida por Convit na Venezuela no tratamento de indivíduos com LTA. No Brasil, a imunoterapia vem sendo realizada por Mayrink e cols. em pacientes com LTA, em diferentes esquemas de tratamento, utilizando como antígeno uma vacina preparada para imunoprofilaxia (*Leishvacin*, Biobrás, Montes Claros, MG) obtendo excelentes resultados. Esta vacina representa uma alternativa na terapêutica de casos "resistentes" aos antimoniais ou com contra-indicação ao seu uso, como cardiopatas, nefropatas, mulheres grávidas, idosos etc. Também se mostra como uma medida de redução de custos, tanto diretos como indiretos, no tratamento da doença. Mais de 400 pacientes têm sido tratados por diferentes esquemas na região do Vale do Rio Doce, Minas Gerais. Os esquemas terapêuticos até agora empregados são os seguintes:

Imunoterapia com *Leishvacin*® Seriado

Pacientes foram tratados diariamente com doses crescentes de *Leishvacin*® (de até 500µl), em séries alternadas de dez dias de tratamento, via subcutânea (SC) ou intramuscular (M) até completa cicatrização das lesões. Nos pacientes

tratados pela via IM, a taxa de cura foi de 76% um em um tempo máximo de dez meses. Quando aplicado pela via SC, a taxa de cura foi de 95%.

Imunoterapia com Leishvacin® Associado ao BCG

Para este estudo foi utilizado o *Leishvacin®* com concentração protéica mais elevada. Foram utilizados os seguintes grupos:

- pacientes que receberam apenas BCG por via intradérmica na dose de 100μg;
- pacientes que receberam apenas *Leishvacin®* intradérmico na dose de 600μg de proteína;
- pacientes que receberam a associação *Leishvacin®* e BCG por via intradérmica (600μg de *Leishvacin®* + 100μg de BCG). As aplicações foram realizadas apenas uma vez por mês, durante cinco meses. Após este período, caso não houvesse melhora ou cura da lesão, o tratamento era interrompido, iniciando-se tratamento de rotina com o Glucantime®;
- pacientes tratados apenas com Glucantime®, por via IM.

Nos pacientes tratados com o BCG, foram observados 30% de cura; nos tratados com *Leishvacin®*, 20% de cura. Quando associado o *Leishvacin®* + BCG, a taxa de cura foi de 40%.

Conclui-se que, embora seja uma forma de tratamento alternativo, a taxa de cura é extremamente baixa.

Imunoquimioterapia com *Leishvacin®* Seriado Associado ao Glucantime®

Pacientes foram tratados com esquema de *Leishvacin®* seriado via SC associado com Glucantime®. Obteve-se 100% de cura em um tempo máximo de cinco meses. O grupo-controle (tratados com Glucantime®) apresentou também 100% de cura, com tempo máximo de seis meses. Entretanto, pode-se observar que a associação de *Leishvacin®* ao antimônio levou a uma maior proporção de pacientes curados em um menor intervalo de tempo, quando comparados ao antimônio isoladamente. Com um mês de tratamento, quase 70% dos pacientes tratados com esta associação já haviam sido curados, e, dos tratados apenas com antimônio, apenas 30% haviam se curado.

Conclui-se que a associação da imunoterapia com *Leishvacin®* seriado à quimioterapia com Glucantime® reduz sensivelmente o tempo médio de tratamento ($p<<0,05$), reduzindo em 54% o volume de antimonial recebido pelos pacientes.

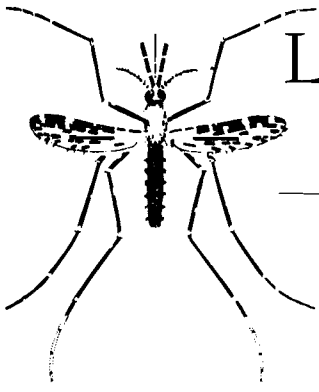
Imunoquimioterapia com *Leishvacin®* Associado ao BCG e Glucantime®

Neste estudo, utilizando-se da experiência adquirida com os ensaios de *Leishvacin®* associado ao BCG, esses imunógenos foram associados ao antimônio, como uma forma de modular a resposta imune do paciente. Assim, pacientes foram tratados com uma única dose de 100μg de BCG pela via ID, 15 dias depois, quando já havia se formado área de coliquação no sítio de aplicação, era iniciado o tratamento clássico com o Glucantime®.

Em um tempo médio de três meses, 100% dos pacientes foram curados. O tempo de cura mais longo foi de cinco meses. Com três meses, 68,4% dos pacientes já haviam se curado. Com quatro meses de tratamento, a taxa de cura passou a 94,6%.

Conclui-se que a associação da imunoterapia com *Leishvacin®* e BCG ao Glucantime® reduz também sensivelmente o tempo de tratamento e, conseqüentemente, a quantidade de antomonial recebida pelo paciente.

Neste esquema, foram tratados três pacientes HIV positivos e com infecção concomitante por *Leishmania®* (dois com lesões cutâneas disseminadas e um com lesão nasal). O BCG foi morto por aquecimento durante duas horas em banho-maria. Todos os pacientes tiveram regressão da doença com cicatrização completa das úlceras.

A utilização da imunoterapia em pacientes com LCD se reveste na idéia de ativar o sistema imune do paciente que está deprimido e em seguida entrar com a quimioterapia convencional. Convit tem utilizado um antígeno de *Leishmania* adicionado de BCG como adjuvante em esquemas bimensais de inóculo intradérmico, conseguindo a cura de alguns pacientes até então incuráveis. No Brasil, Mayrink e cols. conseguiram reverter o teste de Montenegro de dois pacientes com LCD oriundos de Belém (PA), utilizando-se do mesmo esquema de Convit, variando somente no antígeno empregado, mas seus resultados não foram satisfatórios.

Leishmaniose Tegumentar do Velho Mundo

9

Odair Genaro (in memoriam)
Alexandre Barbosa Reis

INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar que ocorre no Velho Mundo é, sem dúvida, uma antiga doença do homem. Ocorre desde o Senegal, na África, até a Índia e Mongólia, sul da França e Namíbia. Os tradicionais centros de distribuição de especiarias no passado que originaram os nomes vernaculares de botão-do-oriente, botão-de-delhi, botão-de-bagdá, botão-de-alepo, botão-de-pendeh, entre outros, têm reduzida incidência da doença hoje em dia ou estão mesmo isentos desta. Entretanto, a doença ocorre em outras áreas onde há atividade humana, refletindo-se em diferentes taxas de incidência. Alguns brasileiros que trabalharam na construção de rodovias e áreas de irrigação no Oriente contraíram infecção que foi diagnosticada no Brasil. Este fato pode levar, teoricamente, à introdução de espécies alopátricas de *Leishmania* no Novo Mundo.

AGENTE ETIOLÓGICO

Três espécies de *Leishmania* pertencentes ao subgênero *Leishmania* são conhecidas como agentes etiológicos do botão-do-oriente:

- *L. (L.) tropica;*
- *L. (L.) major;*
- *L. (L.) aethiopica.*

MORFOLOGIA

Similares à *Leishmania braziliensis,* se distinuem entre si e de outras espécies através do perfil eletroforético de isoenzimas e de outras técnicas na área de biologia molecular.

Citamos aqui, brevemente, algumas das principais características destas espécies.

Leishmania tropica

É o agente etiológico da leishmaniose cutânea antroponótica ou urbana. Produz úlceras crônicas e indolores na pele, que podem demorar um ano ou mais para cicatrizarem espontaneamente. O período de incubação varia de dois a oito meses. Após a cura, normalmente, o paciente adquire imunidade contra reinfecções. Em uma pequena proporção de casos, a cura total não ocorre e pequenas lesões se desenvolvem sobre ou próximo da margem da cicatriz, estendendo a lesão insidiosamente sobre ampla área da pele. É conhecida como leishmaniose recidivante. Pode ocorrer nas formas lupóide ou tuberculóide crônica; pode durar muitos anos e responde pouco ao tratamento. A úlcera é seca, de progressão lenta, habitualmente na face, e se caracteriza por uma cicatrização com atividade periférica. Se não tratada, pode ser destrutiva e desfigurante.

Leishmania major

É o agente etiológico da leishmaniose cutânea zoonótica ou rural. Provoca a formação de úlceras indolores, como nas outras formas, quando as lesões não se complicam. As lesões evoluem rapidamente para uma úlcera úmida, e com freqüências são múltiplas, especialmente em imigrantes não-imunes. O período de incubação é, em geral, inferior a quatro meses.

Leishmania aethiopica

Esta parasito produz, de modo geral, lesões cutâneas simples e, com menor freqüência, leishmaniose oronasal. No entanto, pode produzir a leishmaniose cutânea difusa (LCD). A maior parte das lesões é de evolução lenta; a úlcera é tardia ou inexistente. Na forma LCD, há formação de pápulas ou nódulos múltiplos que se disseminam pela pele, especialmente na face e áreas expostas dos membros, que muitas vezes se assemelham à forma virchoviana da hanseníase. Não há ulceração e não afetam mucosas. A úlcera não cicatriza espontaneamente e tende a haver recaídas depois do tratamento.

DIAGNÓSTICO

Semelhante ao utilizado na leishmaniose tegumentar americana.

EPIDEMIOLOGIA

Na leishmaniose cutânea antroponótica ou urbana, causada pela *L. tropica*, o homem é considerado o único hospedeiro que mantém a infecção na natureza. Há, entretanto, numerosos relatos de lesões cutâneas devidas a este parasito em cães, particularmente no Iraque e na Índia. Infelizmente, os parasitos têm sido raramente caracterizados de forma adequada, e a importância do cão como reservatório permanece duvidosa. Os vetores suspeitos são *Phlebotomus papatasi, P. sergenti, P. chabaudi* e *P. perfiliewi*, que ocorrem em diferentes áreas de transmissão.

Na leishmaniose cutânea zoonótica ou rural causada pela *L. major*, a doença é mantida usualmente por reservatórios que são roedores de hábitos diurnos: *Rhombomys optimus* no Afeganistão, Irã e áreas da Rússia; *Meriones crassus* e *Psammomys obesus* em Israel e Líbia, e *Arvicanthis niloticus* no oeste da África. Várias outras espécies de roedores têm sido encontradas infectadas por *L. major*. Cães também têm sido encontrados infectados na Arábia Saudita. Os vetores incriminados indicados em diferentes áreas enzoóticas são *P. papatasi, P. caucasicus, P. andrejevi, P. mongolensis* e *P. duboscqi*.

A leishmaniose cutânea por *L. aethiopica* ocorre, principalmente, em áreas montanhosas da Etiópia e Monte Elgon, no Quênia. Os hospedeiros que mantêm o parasito pertencem principalmente aos gêneros *Procavia* e *Heterohyrax*. Os vetores são *P. longipes* e *P. pedifer*.

PROFILAXIA

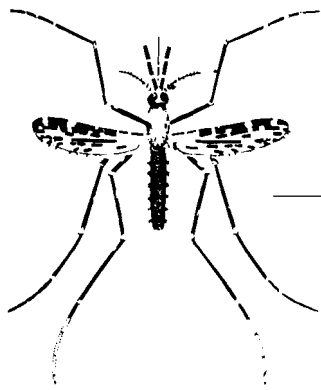
O controle tem como base medidas contra os vetores e reservatórios.

O controle dos flebotomíneos é pouco prático na prevenção da leishmaniose cutânea zoonótica. Na forma antroponótica, a doença foi erradicada de algumas cidades pela combinação de campanhas antimaláricas com o uso de inseticidas nas casas. O controle de roedores e a modificação do meio ambiente são necessários para a infecção zoonótica. Colônias de *Rhombomys optimus* ou *Meriones shawi* são localizadas e então destruídas com rodenticidas.

Vacinação. Uma das formas tradicionais do controle da leishmaniose cutânea do Velho Mundo foi a vacinação ou, mais precisamente, "leishmanização". Consiste no inóculo de material infectante em uma área onde a cicatriz subseqüente pode ser encoberta por vestimentas. Este método foi empregado particularmente em Israel e Rússia, onde o contingente militar e outras pessoas envolvidas em atividades nas áreas desérticas e enzoóticas para *L. major* adquiriam múltiplas lesões, afetando seriamente sua eficiência para o trabalho. Em geral, resultados satisfatórios foram obtidos quando eram inoculados promastígotas de uma cepa virulenta recentemente isolada.

Este método profilático encontra séria resistência da comunidade científica devido às complicações que têm surgido em alguns pacientes que apresentam problemas dermatológicos, e outros que apresentam fenômenos de hipersensibilidade e/ou altos índices de infecção secundária.

TRATAMENTO

Similar ao da leishmaniose tegumentar americana.

Leishmaniose Visceral Americana

10

Marilene Suzan Marques Michalick
Odair Genaro (in memoriam)

INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral é uma doença causada por parasitos do complexo *Leishmania donovani* na África, Ásia, Europa e nas Américas. Na Índia é conhecida como Kala-Azar, palavra de origem indiana que em sânscrito significa "doença negra", e febre Dum-Dum. Na região do Mediterrâneo é chamada leishmaniose visceral infantil e na América Latina, leishmaniose visceral americana ou calazar neotropical.

A doença é crônica, grave, de alta letalidade se não tratada, e apresenta aspectos clínicos e epidemiológicos diversos e característicos, para cada região onde ocorre. Embora existam disponíveis drogas com ação eficaz sobre os parasitos, a doença é, segundo a Organização Mundial da Saúde – OMS, responsável pela morte de milhares de pessoas em todo o mundo (59.000 no ano de 2001), principalmente crianças.

A leishmaniose visceral é endêmica em 62 países nos quatro continentes, a maioria dos quais classificados como em desenvolvimento, onde existem cerca de 200 milhões de pessoas expostas ao risco. Cerca de 90% dos casos mundiais estão concentrados na Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil.

Os fatores de risco para o desenvolvimento da doença incluem a desnutrição, o uso de drogas imunossupressoras e a co-infecção com HIV.

A existência de conflitos político sociais, gerando fortes correntes migratórias na África, e as grandes mudanças na economia mundial, determinantes do aumento da pobreza e miséria das populações, inclusive no Brasil, têm contribuído para a emergência, re-emergência e a urbanização da leishmaniose visceral. Em conseqüência, as condições ambientais da transmissão têm determinado alterações nas características epidemiológicas clássicas da doença, comprometendo o esforço dos órgãos de saúde de muitos países, para o seu efetivo controle, nos diferentes ambientes.

HISTÓRICO

A primeira observação dos parasitos que causavam o calazar ocorreu na Índia por Cunningham (1885) em indivíduos acometidos pela doença. Posteriormente, em 1903, o agente etiológico foi descrito quase simultaneamente por William Leishman e Charles Donovan. Leishman observou pequenos corpúsculos ovais, com 2-3 mm de diâmetro, em preparações obtidas de fragmento de baço de um soldado inglês que havia morrido de febre Dum-Dum, contraída em Calcutá, Índia. Ao mesmo tempo, Donovan demonstrou parasitos em aspirados esplênicos de uma criança hindu que apresentava febre irregular. Ainda em 1903, Laveran e Mesnil, considerando que o parasito associado ao calazar indiano fosse um piroplasma, nomeou-o *Piroplasma donovani.* Ross, nesse mesmo ano, criou o gênero *Leishmania,* denominando *Leishmania donovani* o agente etiológico do calazar. Pouco tempo depois, em 1904, Rogers cultivou o protozoário em sangue citratado a 22°C e demonstrou as formas flageladas. O parasito foi encontrado em cães pela primeira vez, na Tunísia em 1908, por Nicolle e Comte. Já nessa época os autores sugeriram o possível papel desses animais como reservatório da doença. A coincidência da distribuição da leishmaniose visceral com o *Phlehotomus argentipes* (Diptera: Psychodidae), apontada por Sinton, foi o suporte para que Theodor e Adler, em 1931, demonstrassem a transmissão do parasito pela picada de flebotomíneos em *hamsters.*

Na América do Sul, o primeiro caso foi relatado por Migone, em 1913 no Paraguai, em material de necropsia de paciente que havia contraído a doença no Estado do Mato Grosso, Brasil. Penna, em 1934, relatou os primeiros encontros do parasito no Brasil, em lâminas de cortes histológicos de fígado, para o diagnóstico anatomopatológico da febre amarela, obtidos por viscerotomia *post-mortem* de indivíduos oriundos das Regiões Norte e Nordeste. Em seguida, Evandro Chagas e cols., entre 1936 e 1939, diagnosticaram o primeiro caso humano *in vivo*, demonstraram a doença em cães, sugeriram o flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* como provável vetor e nomearam o parasito *Leishmania chagasi* (Cunha & Chagas, 1937).

A partir de 1953 e até 1965, a doença foi estudada em algumas regiões do país, principalmente no Nordeste, ficando demonstrado o seu caráter endêmico. Entre esses estudos destacam-se aqueles de Aragão em 1953 (Sobral-Ceará),

de Pessoa em 1955 (Jacobina-Bahia), Martins e Brener em 1956 (Minas Gerais), Deane em 1956 e Alencar em 1958 (Ceará). Deane e Alencar descreveram os principais aspectos epidemiológicos da doença no país, ao estudarem o papel do homem, do cão e da raposa como reservatórios, na manutenção da endemia. Foi graças aos estudos desses pesquisadores em Sobral, no Ceará, que se iniciaram as primeiras campanhas governamentais para o reconhecimento das áreas endêmicas e controle da leishmaniose visceral no Brasil.

AGENTE ETIOLÓGICO

A leishmaniose visceral é causada, em todo o mundo, por parasitos do complexo *L. donovani* que inclui três espécies de *Leishmania* (ver Capítulo 7):

- *Leishmania (Leishmania) donovani;*
- *Leishmania (Leishmania) infantum;*
- *Leishmania (Leishmania) chagas.*

Nas Américas, *Leishmania (Leishmania) chagasi* é a espécie responsável pelas formas clínicas da leishmaniose visceral. A identidade de *L. chagasi* tem sido objeto de questionamento a partir de 1999, com base nos estudos de Maurício e cols. Muitos autores têm considerado-a como sinonímia de *L. (L.) infantum*. Neste capítulo, trataremos o agente etiológico da leishmaniose visceral americana como *L. chagasi*. A doença causada por cada um dos parasitos tem aspectos clínicos e epidemiológicos diferentes. A Tabela 10.1 resume essas características.

IMPORTÂNCIA

A leishmaniose visceral ou calazar é uma doença infecciosa sistêmica, de evolução crônica, caracterizada por febre irregular de intensidade média e de longa duração, esplenomegalia, hepatomegalia, acompanhada dos sinais biológicos de anemia, leucopenia, trombocitopenia, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia. A linfoadenopatia periférica é comum em alguns focos da doença. O emagrecimento, o edema e o estado de debilidade progressiva contribuem para a caquexia e o óbito, se o paciente não for submetido ao tratamento específico. Entretanto, há evidências de que muitas pessoas que contraem a infecção nunca desenvolvem a doença, se recuperando espontaneamente, ou mantendo equilíbrio da infecção e se apresentando sempre como assintomáticas.

Ao final do século passado, nos anos 90, ocorreu franco processo de expansão das áreas endêmicas clássicas rurais, para as suburbanas e urbanas, acompanhado de números recordes de casos da doença. A OMS estima que ocorram 500.000 novos casos por ano em todo o mundo. No Brasil, dados do Ministério da Saúde relatam a ocorrência média de 3.100 casos novos por ano, 54% deles em crianças menores de 10 anos.

AIDS e outras condições imunossupressoras aumentam o risco da infecção por *Leishmania* e a co-infecção por HIV é extremamente séria devido às dificuldades de diagnóstico e do tratamento das pessoas infectadas. Fatores diversos têm favorecido a expansão da epidemia de AIDS para as áreas suburbanas e rurais, onde há leishmaniose visceral endêmica, determinando o crescente aumento da superposição geográfica da distribuição das duas doenças.

Outro aspecto relevante nesse contexto é a associação de casos ao uso de drogas injetáveis, devido ao hábito, entre alguns grupos de usuários, de compartilhar seringas e agulhas descartáveis. Este tipo de transmissão tem se expandido, principalmente para vários países da Europa, mudando o perfil epidemiológico clássico da transmissão, que passa a ocorrer na ausência do inseto vetor e do reservatório canino.

BIOLOGIA

Ciclo Biológico

A morfologia das formas amastígotas promastígota e paramastígota de *Leishmania chagasi* é semelhante às outras espécies do gênero *Leishmania,* como descrito no Capítulo 7.

No hospedeiro vertebrado, as formas amastígotas de *L. chagasi* são encontradas parasitando células do sistema mononuclear fagocitário (SMF), principalmente macrófagos. No homem, localizam-se em órgãos linfóides, como medula óssea, baço, fígado e linfonodos, que podem ser encontrados densamente parasitados. O parasitismo pode envolver outros órgãos e tecidos, como os rins, placas de Peyer no intestino, pulmões e a pele. Raramente, as amastígotas podem ser encontradas no sangue, no interior de leucócitos, íris, placenta e timo.

No hospedeiro invertebrado, *Lutzomyia longipalpis,* são encontradas no intestino médio e anterior nas formas paramastígota, promastígota e promastígota metacíclica. O

Tabela 10.1
Espécies do Complexo *Leishmania (Leishmania) donovani* e Suas Características Epidemiológicas

Espécies	*Características*	*Foco de Maior Incidência*
L.. (L.) donovani	Antroponose, provoca o calazar, forma visceral, e a leishmaniose dérmica pós calazar em adultos	Índia, Bangladesh e Nepal
*L.. (L.) infantum**	Zoonose (cão, chacal e roedores), provoca a forma visceral, principalmente em crianças	Região do mar Mediterrâneo, Europa, África e China
*L.. (L.) chagasi**	Zoonose (cão, raposas, gambá e roedores), provoca a forma visceral, principalmente em crianças	Américas do Norte,Central e do Sul

**L. chagasi* é considerada por alguns autores sinonímia de *L. infantum*

ciclo biológico de *Leishmania* está descrito no Capítulo 7. A infecção de *Lutzomyia longipalpis* por *Leishmania chagasi* ocorre quando as fêmeas, hematófagas, cumprindo necessidade biológica (ver Capítulo 42) se alimentam em hospedeiro vertebrado infectado, e ingerem com o sangue macrófagos e monócitos parasitados. No interior do intestino médio (estômago), rapidamente ocorre a ruptura das células liberando as formas amastígotas que, após divisão binária, se transformam em promastígotas arredondadas e de flagelo curto, que se dividem intensamente, ou alongadas com um flagelo longo e cujo processo de divisão é bem menos intenso. Quando a matriz peritrófica se rompe, cerca de 48 a 72 horas após o repasto alimentar, as formas promastígotas livres migram para o intestino anterior. Na válvula estomadeo, no esôfago, na faringe e no cibário são encontradas: paramastígotas, fixadas ao epitélio pelo flagelo através de hemodesmossomos, em reprodução intensa; promastígotas longas com o flagelo também longo, em processo de multiplicação de pouca intensidade; e promastígotas curtas, dotadas de flagelo longo, ágeis na movimentação e que nunca foram vistas em processo de divisão. Estas formas, as promastígotas metacíclicas, são infectantes para o hospedeiro vertebrado. A transmissão do parasito ocorre quando as fêmeas infectadas se alimentam em vertebrados susceptíveis. Durante a alimentação, a saliva de *Lutzomyia longipalpis* é inoculada com as formas do parasito. Dentre outros fatores, a presença do maxidilam, um dos mais potentes vasodilatadores conhecidos, parece ser muito importante para os eventos que se seguem na modulação da resposta imune, determinantes da infecção.

Para escapar ao ataque do sistema imunológico do hospedeiro vertebrado, as formas promastigotas metacíclicas são rapidamente internalizadas, através de fagocitose mediada por receptores, por células do SMF, principalmente os macrófagos. Dentro do fagossomo, no interior destas células, o parasito se diferencia em amastigota para a sua sobrevida fisiológica e inicia o processo de sucessivas divisões binárias. Quando os macrófagos estão densamente parasitados, rompem-se liberando as amastígotas que irão parasitar novos macrófagos tornando o hospedeiro infectado.

Mecanismos de Transmissão

O principal mecanismo de transmissão da *L. chagasi* nas condições naturais e de importância epidemiológica universal ocorre **normal através da picada da fêmea de *L. longipalpis***. As formas promastígotas metacíclicas movimentando-se livremente na probóscida do vetor são inoculadas durante o repasto sangüíneo. Para alguns autores, em decorrência do intenso parasitismo e de enzimas produzidas pelos parasitos no intestino anterior do inseto, podem ocorrer bloqueio e lesão da válvula proventricular, provocando a regurgitação dos promastígotas para a derme do vertebrado no momento da alimentação do flebotomíneo.

Outros mecanismos devem ser considerados em condições especiais:

Uso de Drogas Injetáveis

O compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas, durante o uso de drogas injetáveis, foi demonstrado como mecanismo hábil para a transmissão da leishmaniose visceral. Estudos publicados pela OMS (WHO/CDDS/IRS/2000.1) mostram que cerca de 80% dos casos de leishmaniose visceral, em portadores de HIV na Europa (Espanha, França, Itália e Portugal), entre 1997 e 1999 ocorreram em usuários de droga. Esta forma de transmissão é preocupante se considerarmos a ampla distribuição dos usuários de drogas em todos os continentes. Pelo menos para a população portadora de HIV, este mecanismo é, do ponto de vista epidemiológico, importante.

Transfusão Sangüínea

Embora seja pouco conhecida a real situação deste tipo de transmissão em todo o mundo, sete casos foram descritos na literatura, incluindo quatro crianças que receberam múltiplas transfusões e três crianças que receberam sangue de um único doador. Os portadores de HIV são novamente alvos de cuidado para a contaminação através deste mecanismo. A OMS relata que 6% dos casos de co-infecção na Espanha foram adquiridos através da transfusão de sangue ou de seus produtos. Este processo de transmissão requer que o parasito esteja presente no sangue periférico do doador, e sobreviva ao processo de estocagem no banco de sangue.

Outros Mecanismos

Transmissão congênita e acidentes de laboratório já foram relatados; no entanto, são raros e não representam nenhuma relevância epidemiológica.

A manipulação de formas do parasito em laboratório requer cuidados especiais de biossegurança para prevenir, principalmente a auto-inoculação.

Poucos casos de calazar congênito foram documentados em todo o mundo. Acredita-se que a transmissão possa ocorrer através de células do SFM infectadas, por amastigotas, que atravessariam a fina membrana que separa a circulação materno-fetal ou durante o contato do sangue materno com a criança no momento do parto.

RELAÇÃO HOSPEDEIRO — PARASITO

Imunidade

Os aspectos relacionados com a imunidade do homem à infecção por *L. chagasi*, não se encontram claramente definidos. A partir de estudos *in vivo*, realizados em modelos murinos, e *in vitro*, em culturas de células, alguns mecanismos foram propostos para a evasão e sobrevivência do parasito em seus hospedeiros vertebrados.

Na infecção por *Leishmania* sabe-se que a multiplicação dos parasitos dentro dos macrófagos depende de mecanismos imune regulatórios, como a capacidade da célula de prevenir a apoptose, estimular o complexo maior de histocompatibilidade classe II (MHC II), modular a expressão de citoquinas do próprio macrófago e sua ação sobre os linfócitos T. A estimulação da produção de fator de formação de colônia de granulócitos e macrófago (GM-CSF) parece ser um dos mecanismos de controle da apoptose.

Estudos realizados em modelos murinos demonstraram que, na modulação da resposta imune, macrófagos parasitados e outras células apresentadoras de antígeno (APC) apresentam antígenos de *Leishmania* aos linfócitos T do tipo CD4+. Estes linfócitos são estimulados a produzir interleucinas (IL) e dependendo do perfil estimulado, ocorre o desenvolvimento de duas subpo-pulações de linfócito TH (T *helper*). TH do tipo 1 (TH1) secreta grande quantidade de TNF-γ associado à produção de citocinas pró inflamatórias, enquanto TH do tipo 2 (TH2) produz grande quantidade de IL-4 associada citocinas promotoras da produção de anticorpos produzidos por linfócitos B. Também foi caracterizado nesse modelo que a resposta TH1 está associada à capacidade do hospedeiro em controlar a infecção e a resposta TH2, mais correlacionada com o processo progressivo da doença. A indução preferencial das células TH1 ou TH2 depende de alguns fatores, como a dose infectante, o mecanismo de apresentação pela APC, a via de inoculação e o padrão genético do hospedeiro. Algumas das citocinas produzidas pela resposta do tipo TH1 ou TH2 possuem caráter regulador, favorecendo ou inibindo a expansão celular de um ou outro grupo.

A leishmaniose visceral é caracterizada pela incapacidade do macrófago em destruir as amastígotas. Nos doentes, tem sido observada a produção de níveis elevados de IL-10. O aumento de IL-10 em sinergismo com IL-4 parece ser fundamental na progressão da doença, desde que ambas são capazes de inibir: a ativação de macrófagos pelo INF-γ produzido pelas células TCD4+; a transcrição do TNF-α; e a produção de H_2O_2.

A produção de anticorpos, principalmente IgG, é muito elevada. Entretanto, como a ativação de LB é policlonal, a maioria das imunoglobulinas são inespecíficas. A presença de anticorpos específicos contra *Leishmania* é importante, principalmente para o diagnóstico.

Esses eventos perpetuam a infecção, tornando a doença progressiva e eventualmente letal, se não controlada. O curso da infecção é dependente, ainda, da capacidade do hospedeiro em estabelecer uma resposta imune mediada por células. Indivíduos assintomáticos ou pós-tratamento apresentam resposta celular do tipo hipersensibilidade tardia, positiva para antígenos do parasito, o teste de Montenegro. Após a terapêutica específica, os níveis de anticorpos caem drasticamente.

PATOGENIA

A *L. chagasi* é um parasito de células do SMF, principalmente do baço, fígado, linfonodo e medula óssea. Entretanto, no curso da infecção outros órgãos e tecidos podem ser afetados, como intestino, sangue, pulmões, rins e pele. Nas fases mais avançadas da doença são raros os órgãos onde não se encontra o parasito.

A pele é a porta de entrada para a infecção. A inoculação das formas infectantes é acompanhada da saliva do inseto vetor, que é rica em substâncias com atividade inflamatória. Esta atividade é muito importante para o aumento de células fagocitárias neste local e crucial para a instalação da infecção. Alguns indivíduos podem desenvolver uma lesão nodular local, principalmente nas infecções por *Leishmania donovani*. Quando ocorre, o sinal de porta de entrada é transitório, e representado por reação inflamatória que determina a formação de um nódulo, o leishmanioma. No entanto, na infecção por *Leishmania chagasi,* o local da inoculação dos parasitos normalmente passa desapercebido. O processo pode evoluir para a cura espontânea ou, a partir da pele, ocorrer a migração dos parasitos, principalmente para os linfonodos, seguida da migração para as vísceras.

Nas vísceras, os parasitos induzem uma infiltração focal ou difusa de macrófagos não-parasitados, além de infiltrado de linfócitos e células plasmáticas, com focos de plasmacitogênese. As alterações mais particulares são descritas nos tecidos esplênico, hepático, sangüíneo, pulmonar e renal.

A via de disseminação de *Leishmania* pode ser a hematogênica e/ou linfática. *Leishmania chagasi* raramente tem sido encontrada no sangue periférico humano de indivíduos considerados imunocompetentes; no entanto, em cães ou raposas este achado é freqüente. A patogenia da doença é determinada por múltiplos fatores que envolvem os hospedeiros os parasitos, além de fatores genéticos determinantes da susceptibilidade para a infecção e para a cura, o estado imunológico e nutricional do indivíduo.

Alterações Esplênicas

Esplenomegalia é o achado mais importante e freqüente no calazar. Na fase inicial da doença, a esplenomegalia pode não ocorrer ou ser pouco acentuada, mas na doença estabelecida e crônica torna-se uma característica invariável.

Ao corte, o órgão apresenta superfície vermelha amarronzada e o tecido friável e congesto. Podem ser identificadas áreas de infarto. A cápsula é espessa e mostra áreas de inflamação.

Ocorre hiperplasia e hipertrofia das células do SMF, os macrófagos e as células plasmáticas podem ser observados densamente parasitados, na polpa branca e vermelha. Na polpa branca, no entanto, o parasitismo é menos freqüente e há diminuição da população de células em áreas T dependentes.

Alterações Hepáticas

Hepatomegalia é outra característica marcante no calazar. O órgão mantém consistência firme e ocasionalmente mostra congestão passiva. Ocorre hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer, em geral densamente parasitadas. É freqüente a presença de infiltrado difuso de células, plasmáticas e linfócitos, intraparenquimal. Podem ser observadas fibrose septal e portal, leve ou moderada, ao longo do infiltrado inflamatório. A deposição de material hialino, PAS positivo, no espaço de Disse é um achado comum e associado a espessamento reticular e áreas de fibrose intralobular (fibrose de Rogers). Hiperplasia regenerativa nodular difusa tem sido relatada em casos de associação HIV/*Leishmania.* Estas alterações contribuem possivelmente para a grave desproteinemia que ocorre em pacientes com calazar. Os baixos níveis de albumina associados a fatores vasculares locais podem levar à formação de edema dos membros inferiores.

Alterações no Tecido Hemocitopoético

A medula óssea é em geral encontrada com hiperplasia e densamente parasitada. A eritropoese e granulopoese são normais no início do processo infeccioso. Durante as fases mais adiantadas da infecção, ocorre desregulação da hamatopoese, caracterizada pela diminuição da produção celular, com reflexo no quadro hematológico em períodos sucessivos: a) hiperplasia no setor histiocitário; b) hipoplasia no setor formador de sangue e, por fim, c) aplasia.

A anemia é o achado mais freqüente nos indivíduos doentes. As contagens de eritrócitos nesses casos são muito baixas, entre 2 e 3 milhões/mm^3 de sangue. Em geral, a anemia é normocítica e normocrômica. Entre os mecanismos envolvidos na anemia está a destruição dos eritrócitos no baço, a fagocitose e a hemólise, que podem ser imunologicamente mediadas. Na contagem diferencial de leucócitos é freqüente a ausência de eosinófilos e basófilos e, marcadamente reduzida, a presença de neutrófilos, caracterizando a leucopenia. A contagem absoluta de linfócitos e monócitos é usualmente baixa, porém, em termos porcentuais, na contagem total é alta. As plaquetas também estão diminuídas nos quadros graves e letais, principalmente nas fases mais adiantadas da doença, o que facilita a gênese de hemorragias.

Verifica-se plasmocitose, embora no sangue periférico seja comum níveis bixos de linfócitos B (CDI9+), pois estas células produtoras de imunoglobulinas encontram-se seqüestradas nos órgãos linfóides.

Alterações Renais

A principal alteração que ocorre nos rins está relacionada com a presença de imunocomplexos circulantes. Em muitos casos ocorre glomerolonefrite proliferativa e nefrite intersticial. Estudos à microscopia eletrônica e imunofluorescência revelam o espessamento da membrana basal e proliferação das células mesangiais como achados mais freqüentes. A deposição de imunocomplexos, além do complemento e fibrinogênio, na matriz mesangial determina um quadro de glomerulonefrite mesangioproliferativa. Em decorrência das lesões renais, ocorrem distúrbios de sua função. As formas amastígotas de *Leishmania* são raramente visualizadas, mesmo com a utilização de colorações mais específicas.

A perda de albumina na urina — albuminúria — ocorre em cerca de 50% dos pacientes no Brasil, e elevados níveis de creatinina, uréia e hematúria são vistos nos casos terminais. Após tratamento eficaz, estas alterações são revertidas à função normal.

Alterações dos Linfonodos

Os linfonodos encontram-se freqüentemente aumentados. Ocorre reatividade nos centros germinativos dos folículos linfóides, reflexo do aumento na celularidade perifolicular. Na zona paracortical há depleção de células T e presença de plasmócitos e macrófagos parasitados. A presença destes plasmócitos explica em parte a hipergamaglobulinemia presente durante a infecção.

Alterações Pulmonares

Nos pulmões ocorre, com relativa freqüência, pneumonite intersticial com o espessamento dos septos pulmonares, devido à tumefação endotelial e proliferação das células septais, as vezes com fibrose septal, e de linfócitos e células plasmáticas. As amastígotas são raras ou ausentes no pulmão. Estudos mostraram a associação entre a pneumonite intersticial e a presença de material antigênico de *Leishmania* nos septos alveolares, através de técnicas de detecção de antígenos do parasito pelo método imunoenzimático peroxidase-antiperoxidase (PAP). Como resultado do envolvimento pulmonar, pacientes apresentam como principal sintoma a tosse seca.

Em conseqüência desse quadro de pneumonia intersticial associada a infecções secundárias, o paciente pode desenvolver broncopneumonia, que é uma importante causa de óbito na doença.

Alterações no Aparelho Digestivo

Há, com freqüência, excessiva proliferação de células do SMF, especialmente no jejuno e íleo, com presença de amastígotas. Ocorre edema e alongamento das vilosidades, sem ocorrência de alterações na arquitetura da mucosa e dos vasos linfáticos.

Alterações Cutâneas

Os parasitos podem, por vezes, ser encontrados na pele normal. Pode ocorrer descamação e queda de cabelos. Na Índia e África, são relatados casos de intenso parasitismo cutâneo, associado a lesões nodulares, a leishmaniose dérmica pós-calazar.

Quadro Clínico

A doença pode ter desenvolvimento abrupto ou gradual. Os sinais sistêmicos típicos estão associados a febre intermitente (Fig. 10.1), palidez de mucosas, esplenomegalia associada ou não a hepatomegalia, e progressivo emagrecimento com enfraquecimento geral do hospedeiro. Na Tabela 10.2 são apresentados os principais sintomas e a freqüência com que eles ocorrem em crianças. A tosse não-produtiva, a diarréia e a dor abdominal são queixas freqüentes na fase aguda da infecção. Progressivamente, no curso da doença, o paciente pode apresentar anemia epistaxes, hemorragia gengival, edema, icterícia e ascite. A anorexia e a desnutrição aumentam a debilidade do paciente. Nestes pacientes, o óbito pode ser decorrente do parasitismo, porém geralmente é determinado pelas hemorragias e infecções intercorrentes. As hemorragias digestivas e a icterícia são sempre indicadoras de gravidade.

Na doença abrupta e nos pacientes portadores de HIV, o óbito pode ocorrer, antes que os sintomas sejam desenvolvidos. Os sinais mais freqüentes são as hemorragias gástricas e a icterícia.

A relação parasito/hospedeiro no calazar assume caráter espectral e é possível atribuir diversas formas clínicas, variando de uma forma silenciosa assintomática, considerada subclínica, ou oligossintomáticas, forma aguda até a forma crônica ou de evolução clássica.

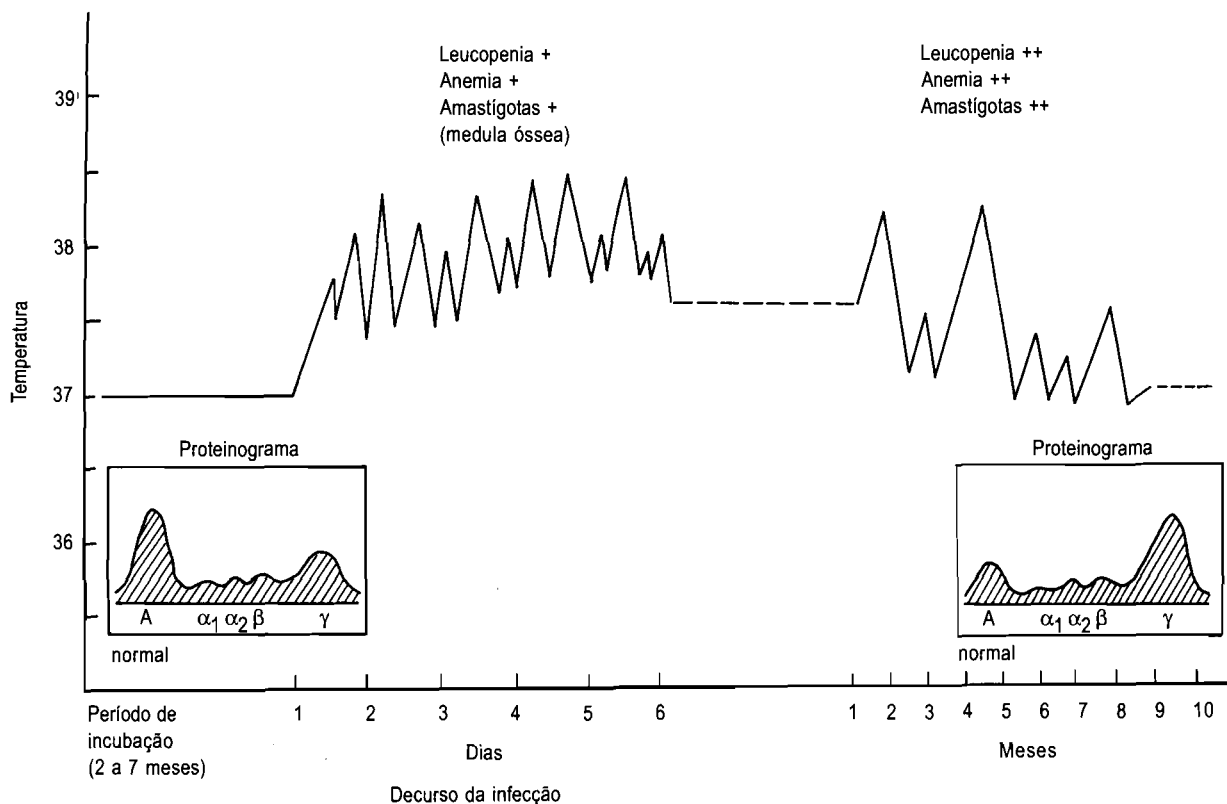



Fig. 10.1 — *Curso evolutivo do calazar humano crônico. Após período de incubação variável, manifesta febre com dois a três picos diários. Pequenas alterações hematológicas e presença de amastígotas na medula óssea. As proteínas do soro estão em níveis normais. Meses após o período pré-patente, acentuam-se as alterações hematológicas e permanece parasitismo de medula óssea. Os níveis de albumina estão baixos enquanto há hipergamaglobulinemia com inversão na taxa albumina/gamaglobulinas.*

Forma Assintomática

Os indivíduos podem desenvolver sintomatologias pouco específicas, que se manifestam por febre baixa recorrente, tosse seca, diarréia, sudorese, prostração e apresentar cura espontânea ou manter o parasito, sem nenhuma evolução clínica por toda a vida. O diagnóstico pode ser acidental ou epidemiológico. Acredita-se que esta represente a maior parcela da população infectada em área endêmica. O equilíbrio apresentado por estes indivíduos pode, entretanto, ser rompido pela desnutrição ou por um estado imunessupressivo, como na AIDS, ou pela infecção por HIV ou decorrente do uso de fármacos pós-transplante. Aparentemente esta ruptura é induzida pela quebra da barreira funcional dos linfonodos acompanhada de aumento da prostaglandina E e baixa na produção de IL10.

Forma Aguda

Corresponde ao período inicial da doença. Observam-se febre alta, palidez de mucosas e hepatoesplenomegalia discretas. A evolução em geral e não ultrapassa dois meses. Muitas vezes o paciente apresenta tosse e diarréia. Clinicamente, é confundida com febre tifóide, malária, esquistossomose, doença de Chagas aguda, toxoplasmose aguda, histoplasmose, entre outras doenças febris agudas que apresentam hepatoesplenomegalia. Os pacientes apresentam altos títulos de IgG anti-*Leishmania.* O parasitismo é mais freqüente no fígado e no baço e em menor número na medula.

Tabela 10.2
Freqüência de Sinais e Sintomas em Pacientes Infantis com LeishManiose Visceral Crônica*

Sinais e Sintomas	%
Esplenomegalia	99
Febre	95
Hepatomegalia	90
Palidez	85
Anemia	98
Perda de peso	90
Dor abdominal	50
Tosse	40
Edema	40
Aumento de linfonodos	35
Anorexia	30
Epistaxe	30
Diarréia	15

*Dados médios compilados de várias fontes

Forma Sintomática Crônica ou Calazar Clássico

Forma de evolução prolongada, também chamada período de estado, caracterizada por febre irregular e associada ao contínuo agravamento dos sintomas. O emagrecimento é progressivo e conduz o paciente para desnutrição protéico-calórica, caquexia acentuada, mesmo com apetite preservado. A hepatoesplenomegalia, associada à ascite determinam o aumento do abdome (Fig. 10.2). É comum edema generalizado, dispnéia, cefaléia, dores musculares, perturbações digestivas, epistaxes, e retardo da puberdade.

Uma vez que o calazar é uma doença de caráter debilitante e imunodepressivo, as infecções bacterianas são especialmente importantes na determinação do óbito. São infecções comuns:

- pneumonia e broncopneumonia, favorecidas provavelmente em decorrência das alterações intersticiais pulmonares;
- tuberculose, de forma particularmente fulminante;
- diarréia e disenteria, principalmente como última complicação fatal. Embora amastígotas sejam encontradas em lesões intestinais, a disenteria é geralmente atribuída à amebíase e/ou shigelose;
- otite média, gengivite, estomatite e *cancrum oris*;
- infecções concomitantes por *Plasmodium* ou *Schistosoma*, principalmente nas áreas onde há concomitância de distribuição destas endemias;

A leishmaniose visceral é considerada infecção oportunista para indivíduos com AIDS e em portadores de HIV.

Leishmaniose Dérmica Pós-Calazar

A leishmaniose dérmica pós-calazar (LDPK) é uma manifestação cutânea da leishmaniose causada pela *Leishmania donovani,* que ocorre após o tratamento da forma visceral. A LPDK é mais freqüente em pacientes na Índia e no Sudão, onde aparece de seis meses a cinco anos depois da cura clínica do calazar. As lesões da pele têm aparência variada e são caracterizadas pelo aparecimento de áreas com hipopigmentação, pápulas ou máculas e, às vezes, nódulos, principalmente na face, tronco e membros.

Embora o parasitismo cutâneo seja intenso, a medula óssea e vísceras em geral são negativas e não há febre ou outro sintoma de envolvimento visceral. As lesões podem levar meses ou anos para desaparecerem e o tratamento é sempre muito prolongado. Do ponto de vista epidemiológico, as pessoas infectadas são importante fonte de infecção. A etiologia da LDPK é ainda inexplicada.

A

B

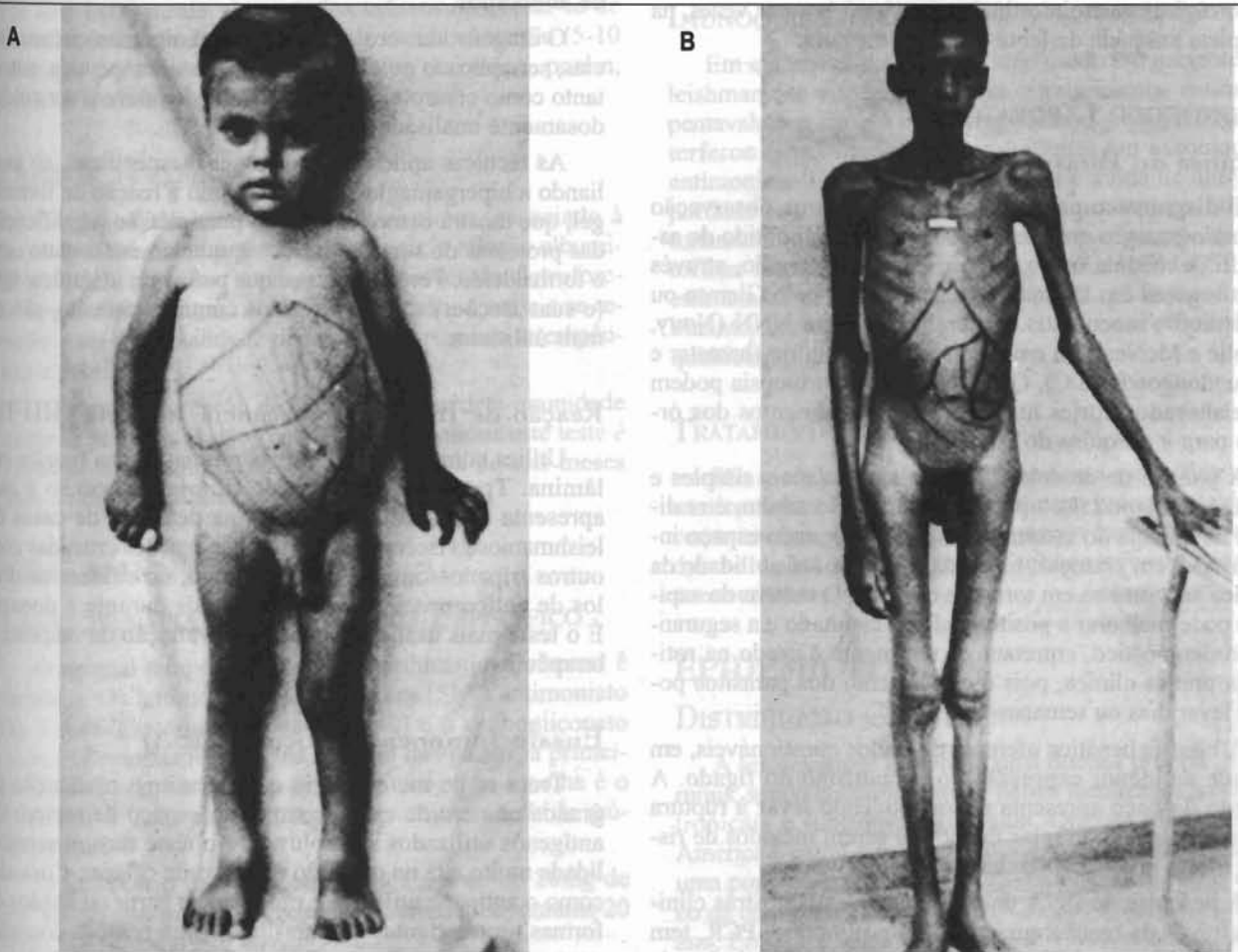



Fig. 10.2 — *Leishmaniose visceral (calazar): A) criança aos 8-10 meses de infecção: hepatoesplenomegalia e distensão abdominal típicas; B) paciente em fase adiantada, caquético e com hepatoesplenomegalia. (fotos gentilmente cedidas pelo Prof. Jayme Neves — Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infectuosas e Parasitárias — Ed. Guanabara Koogan — 2ª edição, 1983).*

DIAGNÓSTICO

A rotina do diagnóstico da leishmaniose visceral baseia-se nos sinais e sintomas clínicos, em parâmetros epidemiológicos, e na grande produção de anticorpos. Entretanto, a confirmação do diagnóstico ainda é realizada pelo encontro do parasito em amostras biológicas de tecidos do paciente.

Diagnóstico Clínico

Baseia-se nos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes associados à história de residência em área endêmica. Entretanto, é preciso especial atenção para outras doenças que apresentam sintomatologia semelhante, como malária, toxoplasmose, brucelose, tuberculose e esquistossomose, principalmente em áreas onde ocorre a superposição na distribuição das doenças.

Nos pacientes com AIDS, portadores do vírus HIV, de doenças malignas, como linfomas e lúpus eritematoso sistêmico, e naqueles submetidos a transplantes de órgãos, em uso de drogas contra a rejeição, os sinais e sintomas do calazar podem ser influenciados e modificados, de forma que as manifestações clínicas não mantenham as suas características. Em particular, nos pacientes com AIDS, os sintomas mais relatados são as lesões de pele, manifestações hemorrágicas gastrointestinais e respiratórias, por vezes, na completa ausência de febre e esplenomegalia.

Diagnóstico Laboratorial

Pesquisa do Parasito

O diagnóstico parasitológico baseia-se na observação direta do parasito em preparações de material obtido de aspirado de medula óssea, baço, fígado e linfonodo, através de esfregaços em lâmina de vidro, corados pelo Giemsa ou Panóptico®, inoculados em meio de cultura NNN (Novy, Nicolle e McNeal) ou em animais de laboratório (hamster e camundongos Balb/C). Quando obtidos por biópsia podem ser elaborados cortes histológicos de fragmentos dos órgãos para a pesquisa do parasito.

A punção de medula óssea é a técnica mais simples e representa menos risco para o paciente. No adulto, é realizada na medula do esterno, no nível do segundo espaço intercostal e em crianças, na crista ilíaca. A sensibilidade da técnica encontra-se em torno de 60-70%. O cultivo do aspirado pode melhorar a positividade do resultado e a segurança do diagnóstico, entretanto é raramente é usado na rotina da prática clínica, pois o crescimento dos parasitos podem levar dias ou semanas.

A biópsia hepática oferece resultados questionáveis, em virtude da menor expressão do parasitismo do fígado. A punção do baço apresenta riscos, podendo levar à ruptura do órgão e a hemorragias fatais. Por serem métodos de risco e muito invasivos, tendem a ser substituídos.

A pesquisa de DNA de *Leishmania* em amostras clínicas através da reação em cadeia da polimerase, PCR, tem sido avaliada em diferentes centros para o diagnóstico de leishmaniose visceral, com base na alta sensibilidade e especificidade da técnica. Estas características permitem seu uso em pequena quantidade de material biológico e sua aplicação para o diagnóstico de *Leishmania* no sangue periférico, o que torna o diagnóstico menos dependente de intervenções invasivas. No entanto, a PCR tem sido utilizada com muita freqüência em estudos epidemiológicos, não estando, ainda, disponível para uso rotineiro no diagnóstico humano.

Métodos Imunológicos

Uma característica clínica imunológica marcante do calazar é a hipergamaglobulinemia, decorrente da expansão policlonal de linfócito B, que caracteriza a resposta específica, através da produção de imunoglobulinas G (IgG e IgM), com grande produção de proteínas inespecíficas.

Os altos níveis de anticorpos produzidos pelos pacientes permitem a aplicação de uma variedade de técnicas sorológicas para o diagnóstico. Os testes apresentam sensibilidade e especificidade variáveis, entretanto devem ser a escolha imediata na suspeita clínica da doença, principalmente, pela ausência de riscos para o paciente.

Sua aplicação no diagnóstico de pacientes imunossuprimidos requer cuidado na interpretação de resultados, desde que, devido à ausência de clones de linfócitos T capazes de determinar a estimulação de LB, dependendo do momento da infecção, o indivíduo pode não apresentar títulos de anticorpos.

O diagnóstico sorológico pode, em algumas circunstâncias, ser aplicado no controle da resposta terapêutica, entretanto como controle de cura os resultados devem ser cuidadosamente analisados.

As técnicas aplicadas podem ser inespecíficas, só avaliando a hipergamaglobulinemia, como a reação de formol-gel, que mostra como resultado a precipitação e gelificação das proteínas do soro de pacientes, quando em contato com o formaldeído. Porém, os testes que procuram identificar IgG (e suas frações) e IgM, dirigidos contra o parasito, são os mais utilizados.

Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI)

Utiliza como antígeno formas promastígotas fixadas em lâmina. Trata-se de método de simples execução e que apresenta uma sensibilidade alta na detecção de casos de leishmaniose visceral, porém fornece reações cruzadas com outros tripanossomatídeos. Entretanto, no calazar os títulos de anticorpos são muito mais altos durante a doença. É o teste mais usado, inclusive na avaliação da resposta a terapêutica.

Ensaio Imunoenzimático (ELISA)

Trata-se de metodologia que permite a realização de grande número de exames em curto espaço de tempo. Os antígenos utilizados são solúveis e o teste mostra sensibilidade muito alta na detecção de casos de calazar. Contudo, como o antígeno utilizado é produzido a partir de lisados de formas promastígotas do parasito, mostra reações cruzadas com outros tripanossomatídeos. Este problema pode ser solucionado com o emprego de antígenos purificados e recombinantes. Dentre os antígenos purificados, as proteínas de superfície presentes na membrana do parasito

representam grande perspectiva de uso, como recombinantes ou peptídos sintéticos. Algumas variações do teste são utilizadas na pesquisa de anticorpos e/ou antígenos do parasito, dentre elas, o DOT-ELISA, o FAST-ELISA e ELISA-FML.

Reação de Fixação do Complemento (RFC)

Trata-se de um método que foi muito utilizado no diagnóstico do calazar humano ou canino. O antígeno empregado é heterólogo e obtido de extrato alcoólico de *Mycobacterium* (BCG). A sensibilidade da técnica é relativamente baixa comparada com os outros testes. As reações cruzadas são encontradas em títulos muito baixos, com a doença de Chagas, tuberculose, sífilis e blastomicose, o que confere ao teste melhor especificidade, considerando que nos casos de calazar, os títulos de anticorpos no soro são elevados, geralmente superiores a 1/80. Por várias razões operacionais, esta técnica praticamente não é utilizada.

Teste Rápido Imunocromatográfico (TRALD; RICH)

Trata-se de testes com base em imunocromatografia de papel, onde se utiliza o antígeno recombinante (rK39), fixado no papel. Este antígeno reconhece anticorpos específicos anti-*Leishmania,* do complexo *donovani*. Trata-se de um método sensível, específico e de rápida execução (5-10 min) que pode ser usado nas condições de campo, porém, ainda se encontra em fase de avaliação.

Outros Testes

Considerando o aumento das globulinas, associado à perda de albumina, freqüentes no calazar, a relação albumina/globulina pode ser acompanhada através da eletroforese de proteínas séricas. A curva eletroforética tende a se reverter para a normalidade diante da boa resposta à terapêutica específica.

A intradermorreação de Montenegro mede a imunidade mediada por células. Nos pacientes com calazar este teste *é negativo,* entretanto torna-se positivo cerca de seis meses após a cura terapêutica.

TRATAMENTO

Quimioterapia — Tratamento Específico

O arsenal terapêutico contra a leishmaniose visceral é limitado. Os antimoniais pentavalentes (Sb^{5+}) antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®) e o estibogliconato sódico (Pentostam®) são, na maioria dos países, a primeira opção terapêutica. No Brasil, a droga de escolha é o Glucantime®, que é de distribuição gratuita na rede de saúde pública.

O Ministério da Saúde recomenda a dose de 20mg de Sb^{5+}kg/dia, por via endovenosa ou intramuscular, durante 20 dias e, no máximo, por 40 dias.

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, não existe documentação da presença de cepas de *L. chagasi* resistentes aos antimoniais, *in vitro.* Em caso de recidiva é recomendado um segundo tratamento, em tempo mais prolongado (40 dias no máximo) antes de utilizar esquemas terapêuticos alternativos. Neste caso, o desoxicolato de sódio de anfotericina B e suas formulações lipossomais, as pentamidinas e os imunomoduladores são as drogas indicadas, com a recomendação de uso sob regime hospitalar.

Os critérios de cura são clínicos e devem ser observados os seguintes aspectos: curva térmica normal, redução da hepatoesplenomegalia e melhora nos parâmetros hematológicos. O retorno à normalidade nas alterações protéicas séricas e a redução dos títulos de anticorpos são gradativos e lentos. O estado geral melhora progressivamente com o retorno do apetite. A cura é completa com a negativação do parasitismo.

Durante a década de 1990 foram relatados altos índices de resistência aos antimoniais pentavalentes na Índia e, mais no final da década, também no Sudão, principalmente pelo abandono do tratamento. Diante desta situação, a OMS direcionou esforços para a pesquisa de novas drogas. Como resultado, no ano 2000 foi disponibilizada uma nova droga de uso oral, o Miltefosine, um hexadecylphosphoscoline, originalmente desenvolvido para o tratamento de câncer. Este foi o mais significativo avanço no tratamento da leishmaniose visceral, que tinha nos antimoniais o melhor recurso, desde 1940.

Imunoquimioterapia

Em algumas situações tem sido usado em pacientes com leishmaniose visceral aguda ou refratários aos antimoniais pentavalentes, drogas imunorreguladoras, como rHINFg (interferon gama humano recombinante) em associação os antimoniais. Este tipo de medicação é ainda de alto custo, portanto seu uso tem sido restrito. Futuras perspectivas no tratamento da leishmaniose visceral envolvem o uso de citocinas recombinantes humanas, como o HGM-CSF (fator estimulador de colônias) e a rHIL-12 (IL-12 humana recombinante, como antagonista da IL-10), como adjuvantes na quimioterapia.

Tratamento Inespecífico

São medidas paralelas ao tratamento específico que visam corrigir as manifestações clínicas próprias da doença, como anemia, desnutrição, fenômenos hemorrágicos etc. e dar solução oportuna às infecções secundárias e/ou concomitantes.

EPIDEMIOLOGIA

Distribuição Geográfica

A leishmaniose visceral é uma doença própria de zonas rurais, sendo endêmica em 62 países localizados nas regiões tropicais e subtropicais da Ásia, Oriente Médio, África, América Central e América do Sul. Nestas regiões estima-se uma população em torno de 200 milhões de pessoas em risco de contrair a infecção e cerca de 500 mil novos casos por ano. Em 2001, segundo a OMS, a leishmaniose visceral foi responsável por 59 mil mortes em todo o mundo.

Ocorre nos países situados no mar Mediterrâneo, sul da Europa enorte da África. Na Índia, assume também caráter

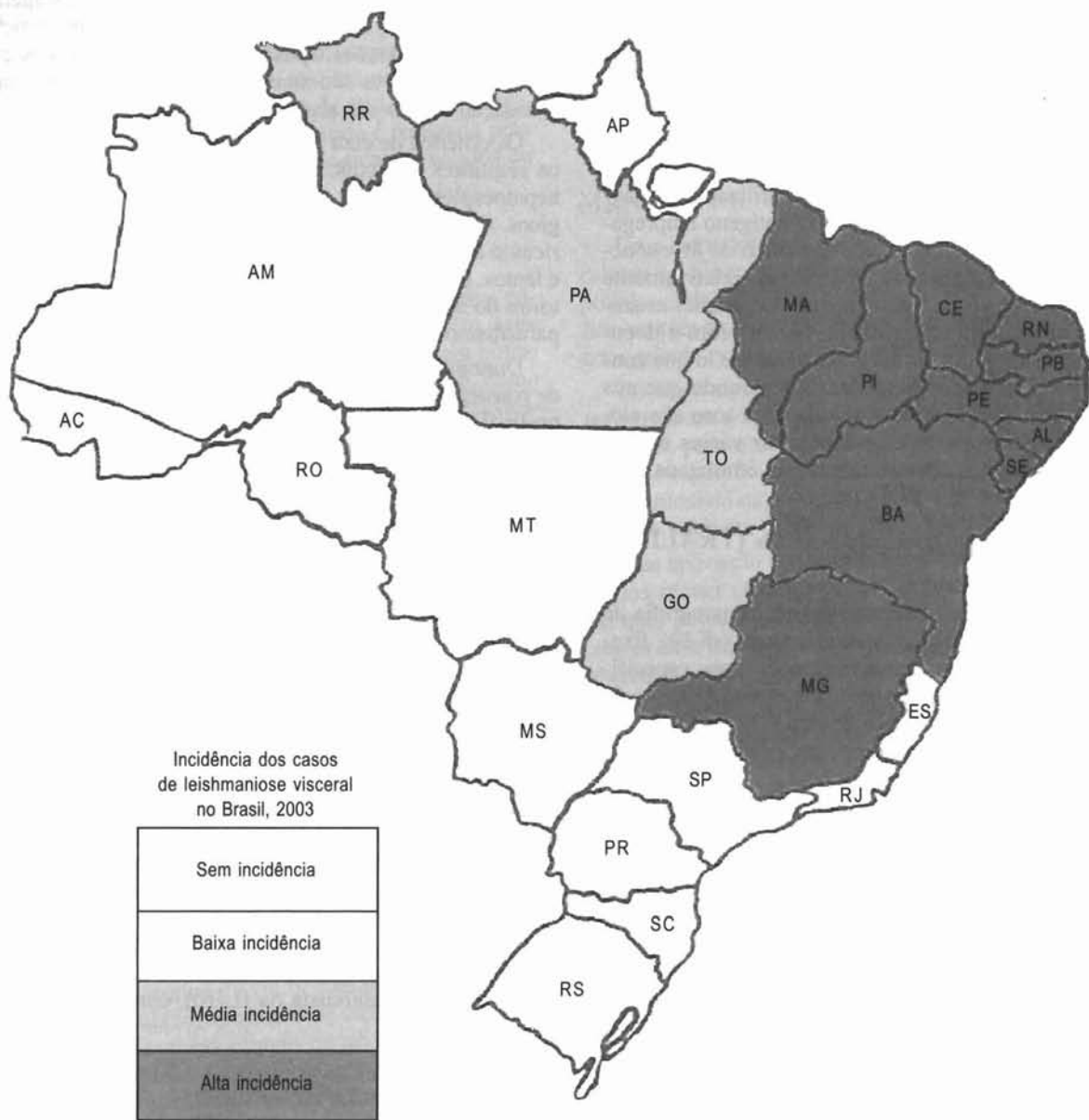



Fig. 10.3 — *Distribuição da incidência dos casos de leishmaniose visceral humana no Brasil. (Ministério da Saúde, 2003).*

urbano. Mais de 90% dos casos de leishmaniose visceral acontecem na Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e no mundial do Brasil.

Na América Latina, é encontrada na Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, El Salvador, Guadalupe, Guatemala, Honduras, México, Nicarágua, Paraguai e Venezuela.

No Brasil, ocorre mais de 90% dos casos relatados na América Latina, especialmente na Região Nordeste. A doença é registrada em todos os Estados das Regiões Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste, exceto no Distrito Federal, e nos Estados do Pará, Roraima e Tocantins na Região Norte (Fig. 10.3). Dados do Ministério da Saúde mostram que de 1984 a 2002 foram notificados cerca de 45.455 casos, e aproximadamente 66% deles ocorreram nos estados da Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí.

Embora seja tipicamente rural, a doença pode ser adquirida em vilas ou em subúrbios de grandes cidades, onde as condições ambientais são apropriadas para o desenvolvimento do vetor. Em algumas cidades, como São Luís (MA), Teresina (PI), Fortaleza (CE), Aracaju (SE), Rio de Janeiro (RJ), Belo Horizonte (MG) e Araçatuba (SP), a doença tem caráter urbano. Em outras, como Santarém (PA), Sobral e Russas (CE), Jacobina (BA), Três Lagoas (MS), Campo Grande (MS) e Palmas (MS) o calazar atinge bairros de periferia que guardam certas características rurais.

Os principais focos conhecidos estão localizados nas regiões semi-áridas que ocupam a maior parte do Nordeste e parte do Sudeste do Brasil. Nestas áreas, a transmissão ocorre nos sopés de serra ou vales. O terreno é usualmente rochoso, com cavernas e vegetação arbustiva. No Nordeste, também ocorre transmissão em áreas relativamente úmidas, margeando os rios. Nas áreas muito úmidas da Região Amazônica, todos os casos ocorrem em locais livres das enchentes, onde é possível o desenvolvimento das larvas dos flebotomíneos. No Estado de Minas Gerais, a maior incidência do calazar ocorre na região metropolitana de Belo Horizonte, vales dos rios Jequitinhonha, São Francisco e Doce.

A epidemiologia das espécies de *Leishmania* do complexo *donovani* assume características distintas dependendo da distribuição geográfica da espécie do parasito e da estrutura local na qual ele se mantém. Apresentam dois tipos epidemiológicos clássicos, antroponose e zoonose, de acordo com a presença ou ausência de reservatório animal (Tabela 10.1).

A persistência do parasito em uma região depende de pelo menos dois fatores: a presença do inseto vetor e de um hospedeiro vertebrado susceptível.

Na Índia, a doença é uma antroponose entre adolescentes e jovens adultos. A expansão de doença é determinada pela movimentação de pessoas para áreas de potencial transmissão.

Nas Américas, a leishmaniose é causada pela *Leishmania (L.) chagasi* e é uma zoonose que envolve animais silvestres e domésticos, como reservatórios e o homem.

No Brasil, durante a década de 50, L. Deane, M. Deane e Alencar, entre outros, estudando o calazar no Ceará, estabeleceram a importância epidemiológica da *Lutzomyia longipalpis* como vetor; do cão doméstico (*Canis familiaris*) e da raposa (*Dusicyon ventulus*) como fonte de infecção e manutenção da doença. Ficou demonstrado que o calazar ocorre em ciclos epidemiológicos distintos: silvestre, peridoméstico de característica rural e ciclo doméstico periurbano. Hoje já é observado em condições absolutamente urbanas. A superposição destes ciclos pode ocorrer.

Vetor

Desde 1936, já era reconhecida por Evandro Chagas a presença do vetor *Lutzomyia longipalpis* nos principais focos de calazar. O inseto tem ampla distribuição geográfica e está sempre presente onde há transmissão da doença. Sem duvida, é a espécie mais importante na epidemiologia da doença. Sua distribuição inclui áreas silvestres, rurais, suburbanas e urbanas.

Na década de 1990 o *Lutzomyia evansi* foi identificado como transmissor na Colômbia e Venezuela. No Brasil, no Estado do Mato Grosso do Sul, o *Lutzomyia cruzi* foi também apontado como possível transmissor da leishmaniose visceral local.

A taxa de infecção por promastígotas em *L. longipalpis* é dependente, entre outros fatores, da taxa de infecção e do tipo de lesão do hospedeiro reservatório. Durante estudos de campo em um pequeno foco da doença na ilha de Marajó, foi encontrada taxa de infecção de 0,5% entre 1.500 exemplares de *L. longipalpis* dissecados; em outra área, subúrbios de Santarém, Pará, onde havia intensa transmissão em 1984, foi encontrada taxa de infecção de 7,4% entre 491 exemplares dissecados (ver Capítulo 58 — Exame de Vetores).

A densidade populacional de *L. longipalpis* varia muito, de acordo com o nicho ecológico e com as estações do ano, e tem importância na taxa de transmissão do calazar. Assim, no Ceará, a média de captura/hora de *L. longipalpis,* picando o homem, foi de 75,8 nos sopés de serra e vales, onde a doença é particularmente freqüente, comparada com 7,2 nas planícies ou platôs, onde os pacientes são escassos ou ausentes.

L. longipalpis alimenta-se sobre numerosas espécies de mamíferos e aves, incluindo o homem, cão e raposas, conhecidas fontes de infecção. Esta característica alimentar provavelmente contribuiu para sua adaptação e colonização em diferentes ambientes.

No ambiente peridomiciliar muitos focos de flebotomíneos são mantidos próximos de galinheiros, onde as galinhas tornam-se alvos de repastos sangüíneos consecutivos, mantendo aí o ciclo biológico do inseto. O homem e o cão são alvos preferidos dos flebotomíneos peridomiciliares e são picados especialmente no início da noite, dentro ou fora das casas.

Reservatórios

As raposas são reservatórios silvestres primitivos. A espécie descrita por Deane e Deane como *D. vetulus* é encontrada mais freqüentemente nas Regiões Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste, onde é vista com freqüência, no peridomicílio de áreas rurais. Nestas regiões representam uma fonte contínua de realimentação de focos da infecção. *Cerdocyon thous* é encontrada na Amazônia em áreas de "terra firme", sendo o reservatório silvestre das regiões do Pará e da ilha de Marajó, onde a doença é endêmica. A doença no C. *thous* é de natureza inaparente e pouco se conhece de seus aspectos clínicos. Em *D. vetulus,* enquanto alguns destes animais parecem saudáveis outros apresentam os sinais usuais da infecção canina, incluindo os últimos estágios da infecção (Fig. 10.4). O parasitismo cutâneo é intenso e origina infecções maciças em flebotomíneos que neles se alimentam.

Outras espécies de mamíferos já foram encontradas parasitadas e são alvos de atenção, principalmente para os aspectos que envolvem a transmissão do parasito em condições especiais, inclusive em áreas urbanas. Na Venezuela, o gambá (*Didelphis marsupialis*) é encontrado em áreas de floresta seca, onde ocorre *Lutzomyia evansi*, e parece ter importância epidemiológica local. No Brasil, existem relatos do encontro de *Didelphis albiventris* naturalmente infectados por *L. chagasi.* Este animal é encontrado com alta freqüência em áreas urbanas, porém não há, ainda, clareza do seu papel na manutenção e disseminação da leishmaniose visceral. O rato doméstico (*Rattus rattus*) já foi encontrado portando o parasito na Venezuela, Nordeste do Brasil e no norte do Estado de Minas Gerais. Esta é uma espécie de roedor sinantrópica cuja participação na epidemiologia da doença depende ainda de estudos.

Os cães são os reservatórios domésticos. Encontrados infectados em todos os focos de doença humana, são considerados o principal elo na cadeia de transmissão do calazar.

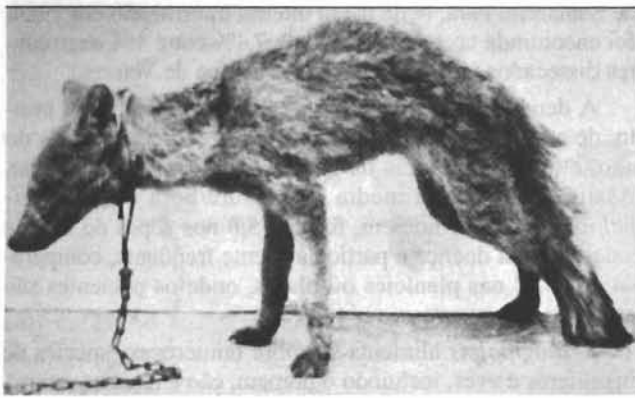



Fig. 10.5 — *Raposa* (Dusicyon vetulus) *principal reservatório silvestre da leishmaniose no Brasil, com alterações semelhantes aos cães doentes, com paresia das patas posteriores. Foto de LM Deane, 1956.*

De 1980 a 1997 foram examinados 8.418.519 cães pelo Ministério da Saúde em áreas endêmicas e cerca de 206.000 estavam infectados (2,4%). Na zona do Rio Doce (MG), entre 1965 e 1979, as taxas de infecção canina foram altas, 40% em Itanhomi, 32% em Tarumirim e 29% em Sobrália. Em Belo Horizonte, a soroprevalência em cães examinados pelo Serviço de Zoonoses da Prefeitura Municipal de 1994 a 2002 foi de 3,6%.

A proporção comparativa de humanos infectados com relação aos cães infectados nos diferentes focos é muito variável, entretanto os relatos mostram que na população canina a prevalência tende a ser sempre superior. Nos reservatórios animais, cão e raposa, o parasitismo cutâneo é geralmente intenso e não é raro isolamento de parasitos do sangue. São excelentes fontes de infecção para flebotomíneos, mantendo o ciclo da doença no ambiente domiciliar e silvestre, respectivamente.

A Doença Humana

A Fig. 10.5 mostra a evolução do número de casos de leishmaniose visceral registrados pelo Ministério da Saúde nos anos de 1985 a 2002. Nos últimos dez anos a média anual de casos foi de 3.156 com a incidência de dois casos pra cada 100.000 habitantes. Embora a leishmaniose visceral seja uma doença de notificação compulsória, acredita-se que muitos casos não sejam informados ao Ministério da Saúde, portanto o número real de casos pode ser ainda maior que estes apresentados.

A doença é mais freqüente em crianças menores de 10 anos. Nesta faixa etária foram registrados 54,4% dos casos sendo que destes, 41% em menores de 5 anos. Estes dados indicam maior exposição ao inseto vetor no domicílio e peridomicílio. Os dados mostraram também que na população do gênero masculino, a taxa de infecção é maior (60%). (http: // www.saúde.gov.br/editora)

A desnutrição é fator associado ao risco de contrair a infecção e, em crianças, é ainda fator determinante para o desenvolvimento da doença grave. Fatores imunológicos e genéticos tornam certas populações mais expostas ao risco.

A leishmaniose visceral tem sido considerada infecção oportunista em portadores do vírus HIV/AIDS. A superposição das áreas de distribuição dessas duas doenças pode determinar mudanças no perfil epidemiológico da transmissão. Os pacientes imunossuprimidos apresentam grande número de macrófagos circulantes parasitados. Sua exposição ao inseto vetor pode determinar a infecção e transferência homem a homem, pouco considerada no contexto do calazar neotropical.

PROFILAXIA E CONTROLE

A profilaxia do calazar humano, desde a década de 1960, quando se estabeleceu o papel do cão como reservatório doméstico e de *Lutzumyia longipalpis* como vetor, tem como base a tríade:

- diagnóstico e tratamento dos doentes;
- eliminação dos cães com sorologia positiva;
- combate às formas adultas do inseto vetor.

Este delineamento foi adotado pelo Ministério da Saúde em forma de campanhas, e quando aplicado de maneira sistematizada e contínua foi eficaz em controlar a transmissão da doença, prevenindo o aparecimento de casos huma-

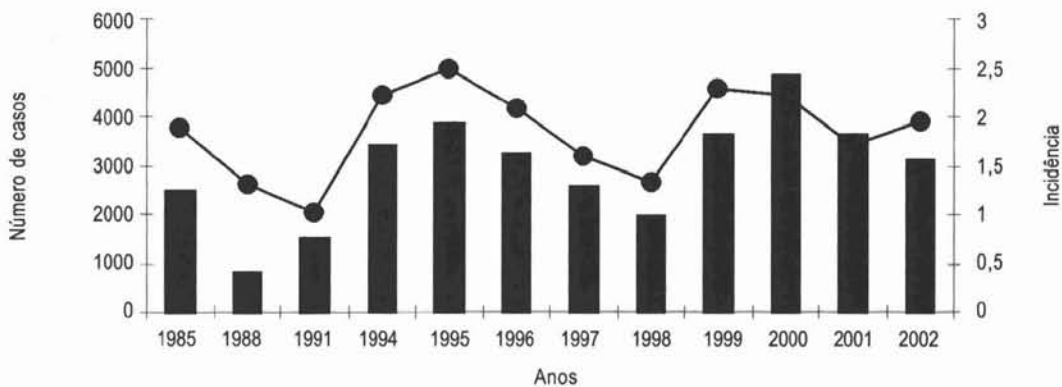



Fig. 10.5 — *Número de casos e coeficiente de incidência da leishmaniose visceral no Brasil de 1985 a 2002. Fonte: COVEV/CGDT/DEVEP/SVS/MS (http:/ / www.saude.gov.br/editora).*

nos. Um bom exemplo do sucesso deste modelo ocorreu no Vale do Rio Doce nas décadas de 1960-1970 (Fig. 10.6).

Entretanto, este sistema campanhista, embora eficaz, é altamente sensível às condições político-econômicas do país e ao longo do tempo tem sofrido solução de continuidade na sua sustentação e, assim, se mostrado insuficiente para o controle da endemia.

O processo de expansão e principalmente da urbanização da transmissão tem desenhado novos perfis epidemiológicos para a doença. Em conseqüência, novas informações foram adicionadas aos conhecimentos já estabelecidos dos papéis do homem, reservatórios e transmissores. Estes aspectos são verdadeiros desafios para o sistema de saúde que é suscitado a repensar a metodologia do controle para encontrar maior eficiência nas diferentes realidades da transmissão no país.

Quanto à doença humana, três aspectos são importantes neste contexto. O primeiro, a associação da desnutrição como fator de risco para a infecção. Considerando que a prevalência da doença é maior na população menor que 10 anos, este aspecto indica que medidas adicionais devem ser tomadas, principalmente nos bolsões de pobreza onde a doença é endêmica. A identificação de indivíduos portadores do parasito, residentes em área endêmica, na ausência de sintomas, é uma questão relativamente nova, mas que pode influenciar as medidas de controle. A co-infecção com o vírus HIV, e o risco para contrair AIDS, para populações de área endêmica é preocupante, diante das alterações da relação parasito-hospedeiro, que podem estabelecer o homem como reservatório importante na transmissão da doença.

A eliminação de cães soro reativos, aplicada por todos estes anos, encontra no ambiente urbano resistência maior que nas áreas rurais, onde a doença canina foi diagnosticada quando já estavam instaladas verdadeiras epidemias humanas. A observação dos cães mostrou que uma parcela considerável da população soro-reativa, entre 40% e 60% de acordo com a literatura, não apresenta os sintomas convincentes da infecção. Por outro lado, a comprovação parasitológica da infecção canina não é tarefa simples e, do ponto de vista da Saúde Pública, principalmente nas grandes cidades dado o número de animais, é inexeqüível. Ainda, a soropositividade na população canina é, em termos de taxa, muito superior ao número de casos humanos. Neste contexto, o convencimento do proprietário da necessidade do sacrifício do animal, não tem sido tarefa fácil nas grandes cidades. A ausência de educação da população para a saúde, o modelo de combate à transmissão da doença, isolado de outras ações de saúde pública, as relações afetivas de proprietários com os animais, o papel social do cão na segurança e companhia, dentre outros fatores, têm possibilitado comportamento pouco recomendável na sociedade. Assim,

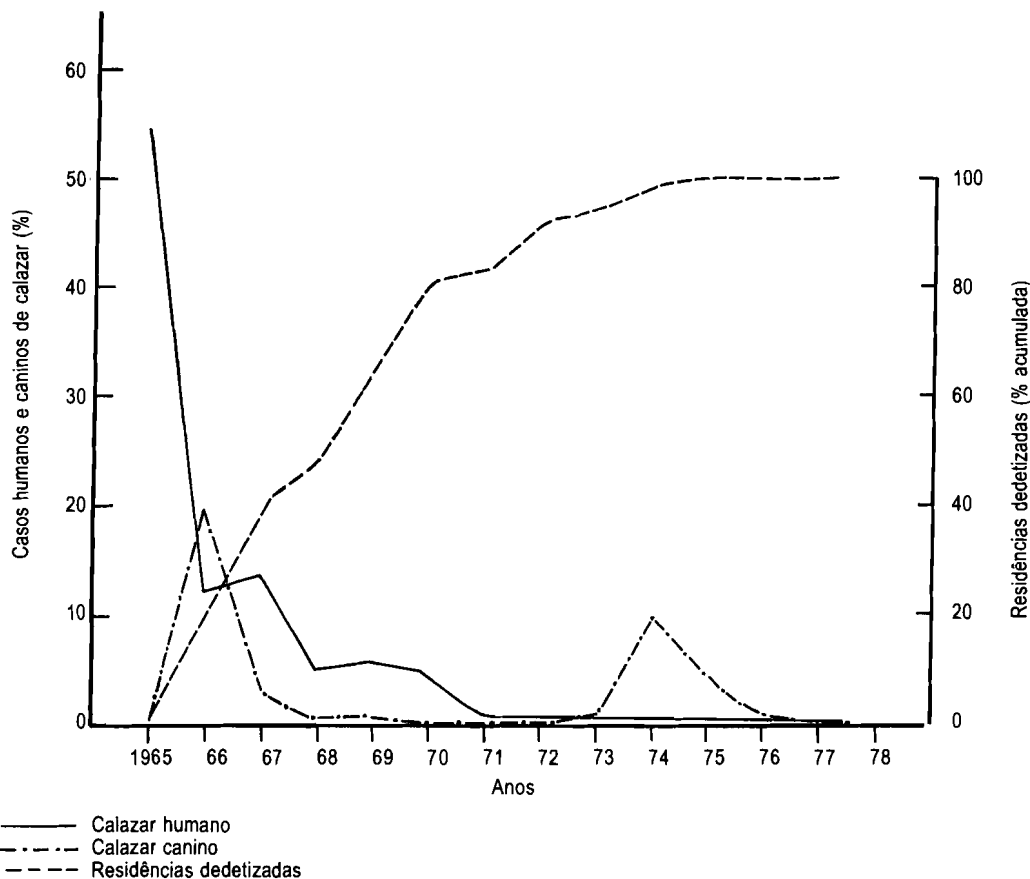



Fig. 10.6 — *Efeito das medidas profiláticas no controle do calazar no Vale do Rio Doce, MG, Brasil. (Magalhães e cols., Rev. Bras. de Med. Trop. São Paulo 22:197-202,1980.)*

proprietários que não concordam com a medida do sacrifício do cão, transportam seus animais de áreas endêmicas, por vezes, para regiões onde não existe a doença, porém o transmissor está presente. Com o tempo ações deste nível dificultam ou mesmo inviabilizam o controle da doença, contribuindo para o surgimento de novos focos e favorecendo ainda mais a sua expansão.

A possibilidade de outros reservatórios sinantrópicos, como o gambá e roedores, passa exigir do serviço de saúde novas estratégias. Nas áreas rurais, principalmente nos arredores de ambiente onde o ciclo zoonótico silvestre ocorre, é freqüente a ocorrência de focos da infecção, realimentados pelos reservatórios silvestres. Estes representam sempre uma ameaça à qualidade do serviço e controle.

O combate ao inseto vetor é direcionado exclusivamente para as formas adultas e por isto tem como base a na aplicação de inseticidas de ação residual intra, peridomiciliar e nos anexos das residências. Novamente, a urbanização da transmissão da doença se apresenta como novo desafio. Do ponto de vista epidemiológico a única via de transmissão importante é a vetorial. No entanto, o volume de inseticida necessário para a cobertura integral das residências de certas áreas, associado à mão-de-obra necessária ao trabalho, praticamente inviabiliza a aplicação de tal medida.

Neste contexto surgem algumas estratégias, que são vistas ainda como medidas auxiliares, já que não existe comprovação absoluta do seu impacto no controle da infecção, mas que devem ser aplicadas.

O uso de coleiras impregnadas por inseticidas, Deltametrina, Cypermetrina ou Diazinon, em cães na Europa, em regiões onde o ciclo de transmissão tem sazonalidade definida, mostrou eficácia em controlar a infecção canina, quer seja pela ação letal sobre as fêmeas dos flebotomíneos, pela ação repelente ou por ambas. Experimentos controlados desenvolvidos no Brasil mostram resultados muito semelhantes e os autores indicam seu uso como medida profilática da infecção canina e humana.

O uso de borrifação por UBV (ultrabaixo volume) durante as campanhas de combate ao dengue é atribuído como ação coadjuvante na redução da transmissão do calazar canino em Belo Horizonte nos anos 1998/1999. A associação deste método, como medida de combate ao vetor, principalmente em áreas urbanas, onde a borrifação domiciliar é difícil, pode ser uma alternativa eficaz. Este método pode ser indicado ainda em situações de ocorrência de surtos epidêmicos.

OUTRAS MEDIDAS

A possibilidade da aplicação de uma vacina eficaz contra a leishmaniose canina deverá se constituir em eficiente meio de controle, tanto da doença humana como da doença canina. Tal procedimento é técnica e economicamente possível, uma vez que poderia ser ministrado simultaneamente com a vacina anti-rábica, cujo programa no Brasil tem sido bem-sucedido, como sugere Marzochi e cols., 1984.

Existe no Brasil uma vacina contra a leishmaniose visceral canina, constituída do ligante fucose-manose de *Leishmania donvani* registrada no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento sob o nome de Leishmuni® (Fort-Dodge). Os testes realizados com esta vacina mostraram resultados com a qualidade que lhe permitiu o registro. Entretanto, seu uso, no primeiro momento, deverá ser restrito a clínicas veterinárias, aguardando análise do Ministério da Saúde sobre o seu impacto no controle do calazar endêmico.

Estudos de novas vacinas, constituídas de antígenos recombinantes e vacinas de DNA, continuam sendo realizados em vários núcleos de pesquisa, que poderão em futuro próximo ser disponibilizadas para o uso animal.

Ao lado de qualquer medida profilática deve haver controle rigoroso de cães vadios, o que contribuiria para a redução de sua população errante e de possíveis fontes de infecção.

E importante reafirmar que as ações de controle voltadas para o tratamento humano, identificação e sacrifício de cães soropositivos e controle da população de flebotomíneos devem ser aplicadas voltadas para as condições locais de transmissão e em conjunto para que sejam eficazes. Entretanto, devem integrar outras ações de promoção da saúde, acompanhadas de sólida vigilância epidemiológica e de processo de educação da população para a saúde e o bem-estar social.

LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA — CALAZAR CANINO

Do ponto de vista epidemiológico, o calazar canino, no Brasil, é considerado mais importante que a doença humana, pois além de ser mais prevalente, o grande contingente de animais infectados com parasitismo cutâneo, servindo como fonte de infecção para o inseto vetor *L. longipalpis*, caracteriza o cão como o principal elo doméstico na cadeia de transmissão da doença.

O calazar canino é uma doença sistêmica que apresenta um amplo espectro de características clínicas que variam de aparente estado sadio a um estado grave final (Fig.10.7). Desde os trabalhos de Lanotte e cols., 1979, Pozio e cols., 1981, na Europa, e Marzzochi e cols., 1985, no Brasil, sabe-se que em áreas endêmicas, entre os cães inoculados pelos insetos vetores, há uma população infectada que permanece assintomática (de 40% a 60%) e que, entre estes, há ainda uma população que apresenta cura espontânea.

Dois aspectos são particularmente importantes para o desenvolvimento da doença no cão: a resposta imune do animal e a virulência da cepa de *Leishmania* inoculada pelo vetor. Os cães são considerados altamente susceptíveis à infecção por *Leishmania chagasi,* porém esta infecção não significa, necessariamente, que haverá desenvolvimento de doença.

Após a inoculação dos parasitos sabe-se que alguns animais podem controlar a infecção por muitos anos sem evolução da doença, ou ainda, evoluir para a cura espontânea. Outros apresentam evolução aguda e doença grave, ou curso progressivo que conduz inexoravelmente à morte.

Os mecanismos determinantes da susceptibilidade ou da resistência dos cães não são ainda bem esclarecidos. Entretanto, é conhecido que alguns animais desenvolvem resposta imune mediada por linfócitos T, que produzem INFγ, TNFα,entre outras citocinas. Estes animais são capazes de controlar a infecção e permanecerem assintomáticos de forma semelhante ao que ocorre com o homem.

Em área endêmica de calazar na Espanha, ilha de Maiorca, foi encontrado baixa prevalência da doença em animais da raça Ibisian Hound. Estudos mostraram que entre estes animais, considerados mais resistentes que os de outras raças, havia uma forte resposta imune celular medida pela reação de hipersensibilidade tardia. Por outro lado, estudo do perfil celular do sangue periférico de animais naturalmente infectados mostrou queda significativa das células T CD4+, quando comparado com o de animais não-infectados. A presença da resposta imune humoral é exuberante nos cães doentes, embora não seja considerada, isoladamente, sinal conclusivo de que a doença será progressiva.

O período de incubação da leishmaniose visceral canina varia de três a vários meses, possivelmente até dois anos. Em alguns casos pode ocorrer a formação de leishmanioma no local do inóculo, caracterizado por nódulo, área de alopecia, às vezes úlcera, que desaparece posteriormente. O exame histológico dessa lesão revela um infiltrado crônico produtivo local com tendência à formação de granulomas. A visceralização das formas amastígotas, que passam a ser detectadas em órgãos linfóides, resulta em intenso parasitismo com disseminação pela pele do animal.

Os animais infectados são incluídos em duas categorias clínicas: assintomáticos e sintomáticos.

Assintomáticos

Nos animais assintomáticos a presença da infecção é determinada pela resposta sorológica positiva na pesquisa de anticorpos, principalmente IgG, e por vezes pela detecção do parasito em levantamentos epidemiológicos ou na clínica, decorrente de diagnóstico diferencial para outras parasitoses ou em exames pré-operatórios. São cães clinicamente normais, saudáveis e ativos. Representam, de modo geral, 40% a 60% dos animais soropositivos de uma área endêmica. Apresentam, quase sempre, baixos níveis de anticorpos, entretanto o exame parasitológico de pele (extremidade da orelha) revela parasitismo em cerca de 60% destes animais, dependendo da região, indicando que os cães assintomáticos são um importante elemento na cadeia epidemiológica da transmissão. Entre os cães assintomáticos, um porcentual apresenta cura espontânea, caracterizada pela negativação dos testes sorológicos e a presença da resposta imune celular.

Sintomáticos

Os animais sintomáticos podem apresentar desde sintomas discretos, principalmente relacionados com a pele, passando por quadros de crescente comprometimento do organismo, até o estado final de caquexia e morte.

As primeiras manifestações clínicas são descamação da pele, perda de apetite e peso, opacificação do pêlo e, não raramente, alopecia com espessamento localizado na extremidade da orelha. Na evolução, a alopecia pode se estender para toda a cabeça e de forma acentuada para a região periorbital ou generalizada para o focinho e extremidades do corpo.

Os níveis de anticorpos geralmente não são compatíveis com a sintomatologia; entretanto, na maioria dos animais são medianos.

O emagrecimento é progressivo e a linfoadenopatia generalizada é freqüente. O crescimento das unhas é anormal. Ocorre comprometimento ocular, muitas vezes em associação à dermatite facial, como blefarites, ceratoconjuntivite e opacificação das córneas. Na evolução do processo, registram-se edema de patas, paresia das patas posteriores, ascite, epistaxes, hemorragia gastrointestinais, diarréia, onicogrifose e úlceras de decúbito. Os dois últimos sinais são, em geral, decorrentes da apatia do animal, que aos poucos se torna quieto, não respondendo a estímulos externos. A perda de pêlos tem sido explicada pela ação direta do parasito sobre o folículo piloso ou por um distúrbio do metabolismo do ácido pantotênico, decorrente de lesões hepáticas, ou ainda por deposição de imunocomplexos na pele, induzindo a um processo auto-imune que desencadearia a alopecia. O alongamento anormal das unhas, característica das mais marcantes, parece ser devido ao estímulo da matriz ungueal pelo próprio parasito, mas é provável que a apatia do animal doente, que resulta na diminuição dos movimentos, seja a principal responsável pela ausência do desgaste natural das unhas (Fig. 10.7). A anemia é do tipo normocrômico e varia em grau de acordo com o estado geral do animal. Observa-se linfocitose. A eletroforese do soro em fitas de acetato de celulose mostra a inversão da taxa das frações de albumina/globulina, conseqüente da hipergamaglobulinemia em cerca de 70% dos casos. Muitos dos cães desenvolvem lesões renais decorrentes da deposição de

Fig. 10.7 — *Calazar canino. A) Cão apresentando alopecia com lesões cutâneas, emagrecimento e apatia; B) Detalhe da pata de um cão com calazar. Observar o crescimento acentuado das unhas (fotos de Odair Genaro).*

imunocomplexos na membrana basal do glomérulo, glomerulonefrite mesangioproliferativa. A falência renal é progressiva, e é a causa da morte de muitos animais. O emagrecimento progressivo, que evolui para caquexia, contribui também para o óbito.

Diagnóstico

O diagnóstico é realizado considerando-se a origem epidemiológica do cão e o conjunto de sintomas apresentados. Dado ao grande número de animais assintomáticos e à baixa especificidade dos sintomas, o laboratório se torna um aliado importante. O diagnóstico parasitológico é o método de certeza e se baseia na demonstração do parasito, que é abundante nos órgãos linfóides. Na pele, a intensidade do parasitismo varia bastante e o exame de esfregaços por aposição deve ser feito com cautela. O parasito pode, ainda, ser demonstrado em esfregaço de material obtido de punção, de linfonodo ou de medula óssea, em lâmina de microscopia e corados pelo Giemsa, após anestesia geral do animal. A sensibilidade desta técnica é de cerca de 60% para material obtido da medula óssea é de 30-40% para aspirado de linfonodo. O semeio do aspirado linfático ou medular em meio de cultura NNN aumenta a probabilidade de detecção do parasito. A presença do parasito em esfregaço sanguíneo é rara, porém quando se utiliza a separação de células nucleadas o parasito pode ser mais bem demonstrado em meios de cultura.

Se os parasitos são numerosos, a identificação não é difícil. Quando estão em número reduzido, podem ser usadas técnicas de maior sensibilidade como a imuno-histoquímica de tecidos e a reação em cadeia da polimerase — PCR.

Os métodos sorológicos que visam à detecção de anticorpos anti-*Leishmania,* principalmente IgG, constituem ferramentas essenciais para o diagnóstico da leishmaniose visceral canina. As técnicas utilizadas são as mesmas aplicadas no diagnóstico humano. No caso do diagnóstico canino, as técnicas podem ser realizadas tanto no soro, obtido do sangue colhido por venopunctura, quanto no eluato de sangue dessecado, embebido em papel de filtro. Com relação ao último material, este é muito utilizado nos levantamentos para a identificação dos animais soropositivos, visando estudos epidemiológicos e/ou controle da infecção. Nestes trabalhos, o sangue é obtido pela perfuração da veia marginal da orelha e coletado diretamente no papel. A vantagen deste método é a possibilidade de transporte de grande volume de coleta, por longa distância, sem a necessidade de refrigeração. Entretanto, o papel embebido de sangue deve estar bem seco antes de ser armazenado. Os testes sorológicos apresentam variações na sensibilidade e especificidade, dependendo da região. De modo geral, a RIFI e ELISA convencional apresentam de 80% a 98% de sensibilidade. Porém, não são muito específicas, originando reações cruzadas (perto de 85%) com *soros* de cães com doença de Chagas. A reação de fixação do complemento é menos sensível, porém mais específica do que a RIFI, não originando reações cruzadas, entretanto, principalmente nos soros, podem ocorrer reações anticomplementares e animais no início da infecção podem ser soronegativos.

Do ponto de vista da Saúde Pública, a presença de um teste positivo (RIFI e/ou ELISA) é determinante para a aplicação da medida de eliminação do animal. Utilizando a RIFI como técnica-padrão, o procedimento se aplica já para os resultados positivos na diluição de 1:40 em soro ou eluato.

Na visão da clínica médica veterinária, os resultados devem ser considerados com cautela. Exceto o exame parasitológico, todos os outros devem ser analisados à luz do exame clínico. É importante ressaltar que na presença de sintomas, resultados negativos devem ser reavaliados.

Tratamento da Leismaniose Visceral Canina

Até recentemente, havia entre os pesquisadores e médicos veterinários o convencimento de que nenhuma droga disponível para o tratamento do calazar seria capaz de determinar a cura dos cães portadores da doença. Em que pese o conhecimento da ocorrência de recaídas e da ausência da eliminação dos parasitos, é fato que a remissão dos sintomas ocorre em muitos dos animais. À luz dos conhecimentos atuais é admissível que uma parcela da população doente tratada pode ser considerada curada dentro de certos padrões convencionais (melhora clínica, recuperação das funções medulares, normalização do hemograma, queda e negativação dos níveis séricos de anticorpos, e reversão do proteinograma). As questões mais sérias que se apresentam são, pela ordem:

- a inexistência, neste momento, de marcadores que permitam estabelecer o perfil do animal que apresenta pré-disposição para a cura;
- na ausência destes marcadores, os critérios para estabelecer quem deve ser tratado e ainda;
- em que condições e como tratar.

A literatura tem atribuído a ineficiência do tratamento e as recaídas ao grau de comprometimento renal dos animais. Algumas drogas utilizadas, entre elas o N-metil glucamina, são nefrotóxicas e podem determinar o agravamento do estado clínico do animal com óbito rápido.

A discussão em torno de quem deve e quando deve ser tratado é polêmica e pouco consensual. Sob a ótica da Saúde Pública visando ao controle da doença entre animais e o homem, esta é uma possibilidade inviável por várias razões, dentre elas pelo custo e volume de animais a ser envolvido no processo. Do ponto de vista do clínico veterinário, o tratamento é factível, porém há uma série de outros parâmetros das relações médico, paciente e proprietário que devem ser avaliados. No entanto, a cidadania e o respeito público devem nortear a decisão, quando a doença é uma ameaça para outros cães e para o homem.

Há um arsenal limitado de drogas para o tratamento da leishmaniose visceral, e para o tratamento canino existem ainda vários esquemas terapêuticos relatados na literatura. Para os antimoniais pentavalentes, há recomendação explícita da OMS e do Ministério da Saúde para a não-utilização isolada do fármaco no tratamento de animais, principalmente em decorrência das recaídas, que por serem imprevisíveis poderiam determinar o desenvolvimento de cepas do parasito resistentes a este medicamento. No Brasil, esta recomendação baseia-se também na ineficiência do tratamento como medida de controle da transmissão (Manual de Controle da Leishmaniose Visceral, Ministério da Saúde, 2003). Esta é uma atenção mundial para as regiões onde a doença é uma zoonose. Em especial no Brasil, a preocupação decorre ainda de fatores outros, como a prevalência da doença

humana em áreas onde os fatores de risco, como a desnutrição e a infecção por HIV/AIDS, são agravantes do processo.

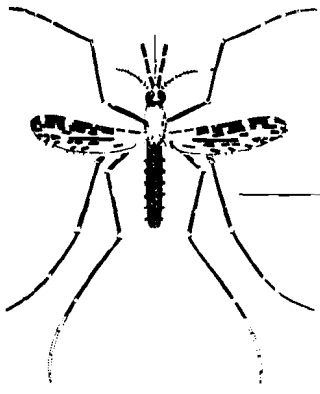
Outro aspecto a ser considerado nesse contexto são os relatos de permanência, em alguns animais, de amastígotas em macrófagos da pele íntegra capazes de, após o tratamento, ainda infectar o inseto vetor. Este fato é controverso na literatura e por não se ter definição clara de que animais e após qual esquema terapêutico ou qual fármaco isto acontece, é preciso cercar de cuidados especiais o animal submetido a tratamento.

Entretanto, os conhecimentos sobre as relações parasito-hospedeiro, nos cães, são crescentes e apontam para a constatação de que animais são capazes de desenvolver cura espontânea ou quadro grave da doença. Entre estes dois extremos, existe uma gama de situações e, entre elas, é possível que animais, com auxílio da quimioterapia, revertam o processo parasitário para cura. Existem grupos de pesquisa que acreditando nesta condição buscam a cura do animal através de novas formulações para os fármacos existentes ou pela associação destes a estimulantes imunológicos. Os resultados observados apontam para tempos melhores para os animais, entretanto os imunoterápicos não se encontram ainda disponíveis.

Profilaxia e Controle

Considerando que a principal forma de transmissão do parasito entre os animais é através da picada do flebotomíneo, as medidas de controle da infecção devem ser voltadas para o transmissor. Medidas de proteção do ambiente onde vivem os animais, através do uso de inseticidas residuais, devem ser eficazes. Entretanto, nem sempre podem ser eficientemente aplicadas devido aos hábitos dos animais nas diversas funções que eles desempenham. Animais que vivem fora das residências são mais expostos à contaminação. Assim, as medidas de controle dos insetos centradas no próprio animal podem ser mais eficazes, como uso de coleiras impregnadas com inseticidas, banhos periódicos ou ainda uso de produtos *pour on* com bases inseticidas e/ou repelentes (já mencionados neste capítulo). A vacinação contra a infecção por *Leishmania* será, sem dúvida, a forma mais eficaz de proteção para esss animais.

Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas

Marta de Lana
Washington Luiz Tafuri

INTRODUÇÃO

O *Trypanosoma cruzi* é um protozoário agente etiológico da doença de Chagas (tripanossomíase americana, ou esquizotripanose) que constitui uma antroponose freqüente nas Américas, principalmente na América Latina. Este protozoário e a doença foram descobertos e descritos pelo grande cientista Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas. Recém-formado em medicina, com uma tese sobre o controle de malária, integrou-se desde logo à equipe de Oswaldo Cruz, tendo sido encarregado de chefiar os trabalhos de combate à malária em Minas Gerais, onde estava sendo construída a Estrada de Ferro Central do Brasil. Entre 1907 e 1909, mudou-se para Lassance, próximo de Corinto, utilizando um vagão de trem como moradia, laboratório e consultório. Como bom cientista, sua curiosidade levou-o a examinar animais e pessoas, buscando informações sobre as principais patologias da região. Em um mico (*Callithrix penicillata*) encontrou um hemoflagelado, denominando-o *Trypanosoma minasensi* (espécie exclusiva de micos e considerada apatogênica). Em "chupões" ou "barbeiros", insetos hematófagos comuns nas cafuas da região, encontrou outro tripanosoma, diferente do anterior, com cinetoplasto grande e movimentação intensa. Enviou, então, alguns exemplares de barbeiros infectados para Oswaldo Cruz, que em seu laboratório no Rio de Janeiro, conseguiu infectar micos, comprovando a suspeita de Chagas de que este tripanosoma deveria ser uma espécie nova que circularia entre barbeiro, mamíferos e, talvez, humanos.

A partir daí, Carlos Chagas procurou incessantemente aquele protozoário no sangue de pessoas e animais residentes em casas infestadas por barbeiros.

Foi assim que no dia 14 de abril de 1909, ao examinar uma criança febril, de 2 anos de idade, de nome Berenice, Carlos Chagas descobriu em seu sangue aquele mesmo protozoário encontrado nos barbeiros e nas diversas espécies de animais examinados. A mãe da criança informou-o que a menina havia sido sugada por barbeiro e quais sintomas havia apresentado. A sintomatologia coincidia com aquela observada nos animais de laboratório experimentalmente infectados. Berenice é considerada o primeiro caso clínico humano descrito da doença de Chagas. Parasitas de seu sangue, inoculados em animais de laboratório, desenvolveram nestes a infecção e a sintomatologia pertinentes à fase da doença.

Naquela ocasião, o grande cientista estudou ainda a morfologia e a biologia do parasito no hospedeiro vertebrado e denominou-o *Trypanosoma cruzi*. Mais tarde, por achar que este protozoário realizava esquizogonia no hospedeiro, denominou-o *Schizotrypanum cruzi*. Verificando depois não ser isto uma realidade, voltou a adotar o nome anterior. Em virtude de este protozoário apresentar um cinetoplasto volumoso e um modo peculiar de multiplicação, outros pesquisadores consideraram-no pertencente ao subgênero *Schizotrypanum*. Daí por diante o agente etiológico da doença de Chagas passou a ser denominado *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* (Chagas, 1909).

Carlos Chagas conseguiu naquele época descobrir o agente etiológico, *T. cruzi*, sua biologia no hospedeiro vertebrado e invertebrado, seus reservatórios e diversos aspectos da patogenia e sintomatologia pertinentes à fase aguda da doença.

Berenice e sua família mudaram-se mais tarde para a cidade de Pirapora, também no norte de MG, passando a residir em casa de boa qualidade, não-habitada por barbeiros. Em 1962, ela foi submetida a uma minuciosa avaliação clínica. Através de xenodiagnóstico, foi possível isolar parasitos de seu sangue. Nessa ocasião, 53 anos após a descoberta da infecção, a paciente apresentava-se normal no tocante às manifestações clínicas da doença. Em 1978, a paciente Berenice foi reavaliada, colhendo-se outra amostra do parasito, verificando-se novamente ausência de qualquer alteração clínica atribuível à doença de Chagas.

A paciente Berenice representava, deste modo, a chamada forma indeterminada da doença de Chagas, na qual se situa a maioria dos indivíduos infectados com o *T. cruzi*. Berenice morreu no dia 11 de setembro de 1982, com 75 anos de idade e 73 anos de infecção pelo *T. cruzi*. Não foi possível a realização de necrópsia, mas pelas investigações realizadas, sua *causa mortis* não poderia ser atribuída à infecção pelo *T. cruzi*.

A doença de Chagas é ainda hoje, no Brasil e em diversos países da América Latina, um problema médico-social grave. No Brasil, esta endemia atinge cerca de oito milhões de habitantes, principalmente populações pobres que residem em condições precárias. A doença de Chagas, segundo a OMS, constitui uma das principais causas de morte súbita que pode ocorrer com freqüência na fase mais produtiva do cidadão. Além disso, o chagásico é um indivíduo marginalizado pela sociedade. Muitas vezes não lhe é dada uma possibilidade de emprego, mesmo que adequado à sua condição clínica, que quase sempre não é devidamente avaliada. Por isso, a doença de Chagas constitui um grande problema social e sobrecarga para os órgãos de previdência social, com um montante de aposentadorias precoces nem sempre necessárias.

MORFOLOGIA

O *T. cruzi* possui em seu ciclo biológico nos hospedeiros vertebrado e invertebrado várias formas evolutivas, cuja descrição está apresentada no Capítulo 6 e nas Figs. 11.1 a 11.5 e 11.7A.

Hospedeiro Vertebrado

Nos hospedeiros vertebrados e na cultura de tecidos são encontradas intracelularmente as formas amastígotas (Figs. 11.2 e 11.7A), e extracelularmente as formas tripomastígotas (Fig. 11.1) presentes no sangue circulante. As formas amastígotas e tripomastígotas são infectantes para células *in vitro* e para vertebrados.

À microscopia eletrônica, observa-se em todas as formas evolutivas do *T. cruzi* uma organela especial, o "Cine-

Fig. 11.1 — Trypanosoma cruzi: *1, 2 e 3, formas tripomastigotas largas, encontradas no sangue circulante; 4, 5 e 6, formas tripomastigotas delgadas, encontradas no sangue circulante; 7 e 8, formas epimastigotas encontras em dejetos de triatomíneos e meios de cultura; 9 e 10, formas tripomastigotas encontradas em dejetos de triatomíneos e meios de cultura.*

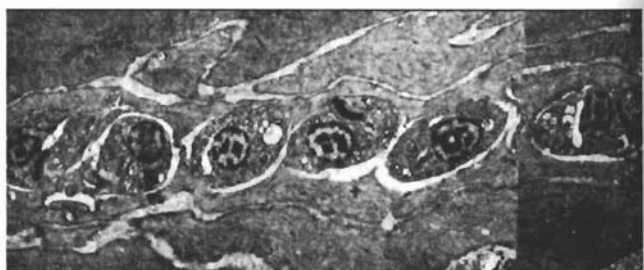



Fig. 11.2 — Trypanosoma cruzi: *formas amastigotas no tecido muscular (M.O.).*

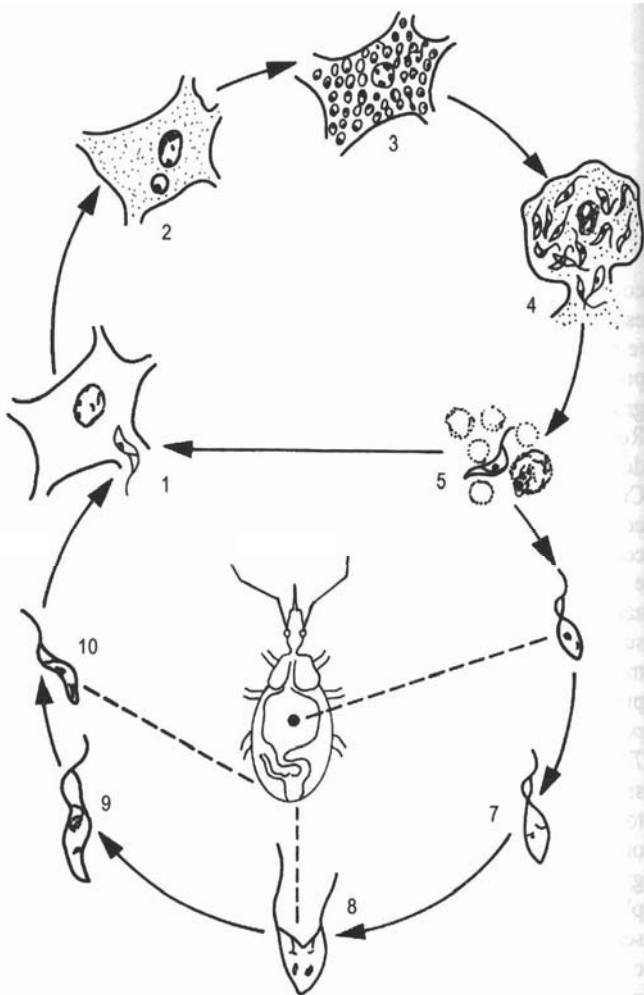



Fig. 11.3 — *Ciclo do* T. cruzi. *1) penetração do tripomastigota metacíclica (ou tripomastigota) em uma célula; 2) transformação do tripomastigota em amastigota; 3) essa forma multiplica-se intensamente por divisão binária dentro da célula; 4) rompimento da célula parasitada, liberando tripomastigota; 5) forma tripomastigota no sangue circulante; pode penetrar em outra célula (1) ou ser ingerida pelo triatomíneo (6); 6) forma tripomastigota no estômago do triatomíneo; 7) transformação da forma tripomastigota em epimastigota no intestino posterior do inseto; 8) forma epimastigota em multiplicação por divisão binária; 9) forma epimastígota transforma-se em forma tripomastigota metacíclica no reto do inseto; 10) forma tripomastigota metacíclica, nas fezes do triatomíneo, apta a penetrar em células do hospedeiro mamífero. (Ciclo adaptado de Cançado, R. — Doença de Chagas, 1968.)*

toplasto" (Fig. 6.1), que constitui uma mitocôndria modificada, rica em DNA. Esta organela dá o nome à classe Kinetoplastida, na qual se inserem os tripanossomatídeos. A análise deste DNA extranuclear é um dos parâmetros utilizados na caracterização bioquímica de diferentes amostras ou cepas de *T. cruzi*.

Os tripomastígotas sangüíneos apresentam variações morfológicas denominadas "polimorfismo" que guardam correlações importantes com outras características fisiológicas do parasito. Algumas serão aqui mencionadas:

Experiências em camundongos demonstram que diferentes populações de *T. cruzi* apresentam ao longo da infecção tripomastígotas sangüíneos delgados, intermediários ou largos. Algumas apresentam também formas muito largas (Fig. 11.1). Diferenças de comportamento importantes são observadas entre cepas que apresentam ao longo da infecção predominância de um tipo ou outro de morfologia.

As formas delgadas seriam mais infectantes para células e para camundongos, desenvolvendo nestes parasitemias mais precoces, porém mais sensíveis à ação de anticorpos circulantes. Sendo assim, tripomastígotas delgados seriam destruídos por anticorpos ou desapareceriam da circulação para cumprir novo ciclo celular. Por outro lado, as formas largas, menos infectantes, demorariam mais a penetrar nas células, desenvolvendo parasitemias mais tardias nos camundongos, porém mais resistentes à ação de anticorpos circulantes e por isso capazes de permanecer mais tempo na corrente circulatória.

Existem outras diferenças importantes: os tripomastígotas delgados são menos capazes de desenvolver no vetor que os tripomastígotas largos. Também o tropismo celular difere entre eles. Tripomastígotas delgados parasitam de preferência células do sistema mononuclear fagocitário (SMF) do baço, fígado e medula óssea, sendo chamadas as cepas que assim se comportam de "macrofagotrópicas". Já as cepas que apresentam predomínio de formas largas têm tropismo para células musculares lisa, cardíaca e esquelética, sendo denominadas "miotrópicas".

O acompanhamento de infecções experimentais revela que numa dada amostra ou população *de T. cruzi*, independentemente da morfologia de tripomastígotas predominantes, as formas delgadas do parasito seriam relativamente mais freqüentes no início da infecção do hospedeiro vertebrado, quando ainda não existe uma imunidade humoral específica contra o parasito. Gradualmente estas formas seriam substituídas pelas formas largas, menos sensíveis à ação de anticorpos e que, portanto, passariam a predominar na fase mais tardia da infecção, quando a imunidade já se estabeleceu.

Hospedeiro Invertebrado

No hospedeiro invertebrado, são encontradas inicialmente formas arredondadas com flagelo circundando o corpo, denominadas esferomastígotas presentes no estômago e intestino do triatomíneo; formas epimastígotas (Figs. 11.3 e 11.5) presentes em todo o intestino e tripomastígotas presentes no reto. O tripomastígota metacíclico constitui a forma mais natural de infecção para o hospedeiro vertebrado.

BIOLOGIA

O ciclo biológico do *T. cruzi* é do tipo heteroxênico (Fig. 11.3), passando o parasito por uma fase de multiplicação intracelular no hospedeiro vertebrado (homem e mamíferos pertencentes a sete ordens diferentes) e extracelular no inseto vetor (triatomíneos).

Ciclo Biológico no Hospedeiro Vertebrado

Amastígotas, epimastígotas e tripomastígotas interagem com células do hospedeiro vertebrado e apenas as epimastígotas não são capazes de nelas se desenvolver e multiplicar.

Considerando o mecanismo natural de infecção pelo *T. cruzi*, os tripomastígotas metacíclicos eliminados nas fezes e urina do vetor, durante ou logo após o repasto sangüíneo, penetram pelo local da picada e interagem com células do SMF da pele ou mucosas. Neste local, ocorre a transformação dos tripomastígotas em amastígotas, que aí se multiplicam por divisão binária simples. A seguir, ocorre a diferenciação dos amastígotas em tripomastígotas, que são liberados da célula hospedeira caindo no interstício. Estes tripomastígotas caem na corrente circulatória, atingem outras células de qualquer tecido ou órgão para cumprir novo ciclo celular ou são destruídos por mecanismos imunológicos do hospedeiro. Podem ainda ser ingeridos por triatomíneos, onde cumprirão seu ciclo extracelular. No início da infecção do vertebrado (fase aguda), a parasitemia é mais elevada, podendo ocorrer morte do hospedeiro. Na es-

Fig. 11.4 — *Representação esquemática das diferentes fases da interação* T. cruzi *X macrófago (modificado de Araújo-Jorge, T.C., Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 84, 1989). 1 — Adesão com os estágios de atração, contato, reconhecimento e fixação de formas tripomastígotas e epimastígotas à superfície do macrófagos; 2 — Interiorizarão do parasita com ativação dos componentes intracelulares envolvidos na formação do vacúolo fagocitário. 3 a 7 — Fenômenos intracelulares: 3 — Fusão do lisosoma com o vacúolo fagocitário, com conseqüente formação do fagolisosoma e destruição da forma epimastígota (E); 4 — Forma tripomastígota (T) livre no citoplasma do macrófago. 5 — Transformação da tripomastígota em amastígota; 6 — Reprodução da forma amastígota por divisão binária simples; 7 — Transformação da amastígota em tripomastígota, com conseqüente ruptura do macrófago e liberação do parasito para fora da célula.*

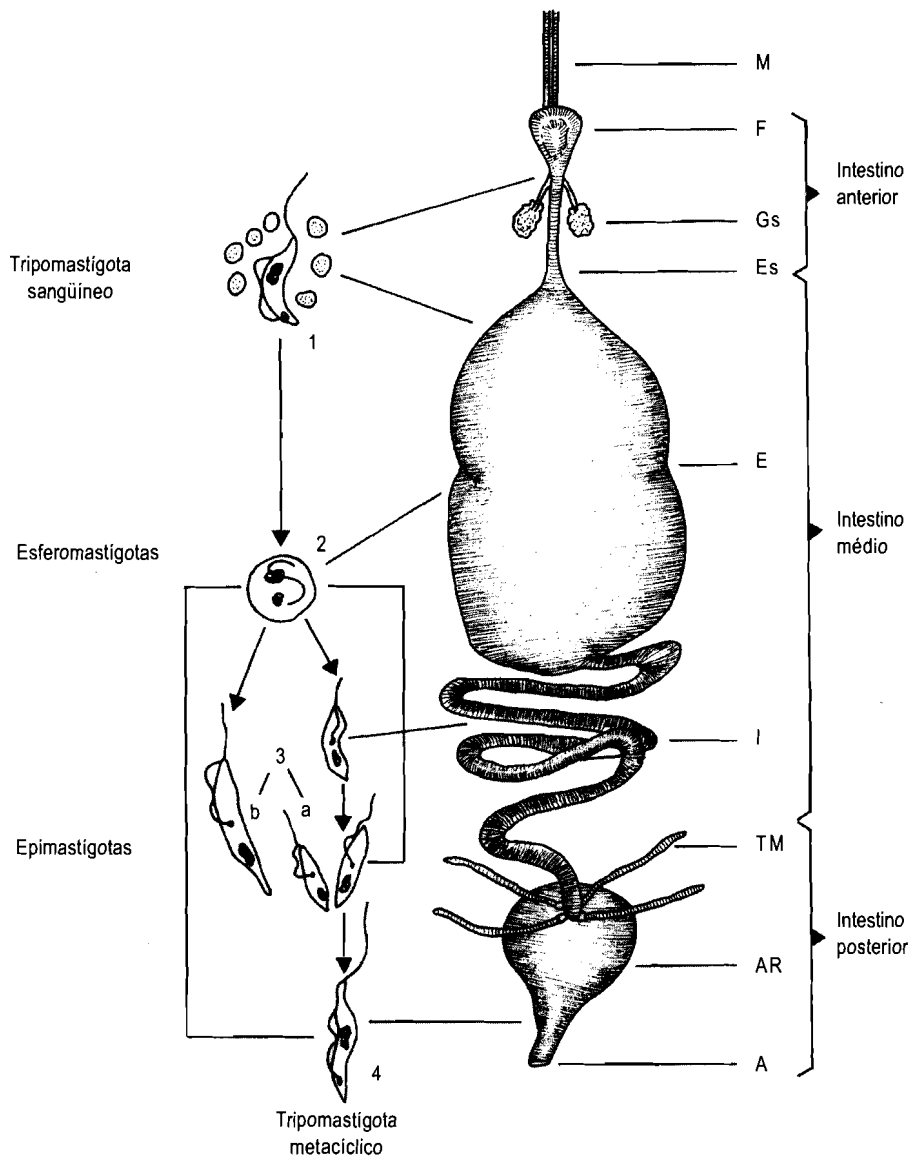



Fig. 11.5 — *Tubo digestivo do triatomíneo e seqüência evolutiva do* T. cruzi*: M-mandíbulas (órgão de perfuração) e maxilas (órgão de perfuração com dois canalículos: um para ejeção da saliva e outro para sucção sangüínea); F-faringe; Gs-glândulas salivares; Es-esôfago; E-estômago ou promesêntero (onde se inicia a digestão sangüínea e o processo reprodutivo do* T. cruzi*; I-intestino ou pós-mesêntero (onde completa a digestão sangüínea havendo absorção de nutrientes e continuação do processo reprodutivo do* T. cruzi*); TM-túbulos de Malpighi (órgão renal); AR-ampola retal (onde ocorre absorção de líquidos, se acumulam os dejetos e se completa o processo reprodutivo do* T. cruzi *com acúmulo de formas infectantes); A-ânus. Seqüência evolutiva do* T. cruzi *no tubo digestivo do triatomíneo (modificado de Lacombe, D. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 55, 1957 e adaptado com modificações de Brack, C. Acta Tropica 25, 1968): 1 — Tripomastígota sangüíneo; 2 — Esferomastígota; 3a — Epimastígota curto capaz de se dividir por divisão binária simples; 3b — Epimastígota longo que não se divide e parece não evoluir para tripomastígota metacíclico; 4 — Tripomastígota metacíclico infectante.*

pécie humana, a mortalidade nesta fase da infecção ocorre principalmente em crianças. Quando o hospedeiro desenvolve resposta imune eficaz, diminui a parasitemia e a infecção tende a se cronificar. Na fase crônica, o número de parasitas é pequeno na circulação, só sendo detectados por métodos especiais (xenodiagnóstico, hemocultura e inoculação em camundongos — ver diagnóstico). A evolução e o desenvolvimento das diferentes formas clínicas da fase crônica da doença de Chagas ocorrem lentamente, após 10 a 15 anos de infecção ou mais.

Experiências *in vitro* demonstram que o mecanismo de interação entre o parasito e as células do hospedeiro vertebrado denomina-se "endocitose", no qual participam ativamente a célula e o parasito. Componentes de membrana de ambos, alguns com composição e peso molecular já conhecidos, interagem entre si.

A interação entre o parasito e a célula hospedeira ocorre em três fases sucessivas (Fig. 11.4):

1) Adesão celular: quando ambos se reconhecem e o contato membrana-membrana ocorre;

2) *Interiorização*: quando ocorre a formação de pseudópodes e a conseqüente formação do vacúolo fagocitário. A concentração de Ca2+ tem sido também considerada um fator importante na penetração do parasita na célula hospedeira e facilita a chegada dos lisossomas para as proximidades do parasita chegando mesmo a fazer parte da membrana do vacúolo fagocitário;

3) *Fenômenos intracelulares*: quando as formas epimastígotas são destruídas dentro do vacúolo fagocitário (fagolisossoma) e os tripomastígotas sobrevivem resistindo às ações das enzimas lisossômicas e desenvolvendo-se livremente no citoplasma da célula, onde se transformam em amastígotas (três horas após a interiorização). Em cultivo do *T. cruzi* em macrófagos foi verificado que os amastígotas se multiplicam por divisão binária simples, a cada 12 horas, num total de nove gerações, totalizando cerca de 540 parasitos, que a seguir se diferenciam em tripomastígotas por um mecanismo denominado "alongamento". A célula hospedeira, repleta de parasitos, se rompe, liberando no interstício os tripomastígotas ou mesmo amastígotas que ainda não se diferenciaram, além de detritos celulares da célula hospedeira.

Ciclo Biológico no Hospedeiro Invertebrado

Os triatomíneos vetores se infectam ao ingerir as formas tripomastígotas presentes na corrente circulatória do hospedeiro vertebrado durante o hematofagismo. No estômago do inseto eles se transformam em formas arredondadas e epimastígotas. No intestino médio, os epimastígotas se multiplicam por divisão binária simples, sendo, portanto, responsáveis pela manutenção da infecção no vetor. No reto, porção terminal do tubo digestivo, os epimastígotas se diferenciam em tripomastígotas (infectantes para os vertebrados), sendo eliminados nas fezes ou na urina. Esta é a descrição clássica adotada para o ciclo do *T. cruzi* no invertebrado (Fig. 11.4).

Outros estudos revelaram que os tripomastígotas sangüíneos ingeridos se transformariam no estômago do vetor em organismos arredondados, denominados esferomastígotas, circundados ou não por flagelo e que têm um importante papel no ciclo biológico do vetor.

Estes esferomastígotas poderiam se transformar em tripomastígotas metacíclicos infectantes ou em epimastígotas de dois tipos: epimastígotas curtos, capazes de se multiplicar por divisão binária simples e então se transformar novamente em esferomastígotas que dariam os tripomastígotas metacíclicos, ou epimastígotas longos, que não se multiplicam e nem se diferenciam para tripomastígotas metacíclicos (Fig. 11.5).

Manutenção do *T. cruzi* em Laboratório

Além da manutenção do *T. cruzi* em laboratório através de infecções experimentais de triatomíneos vetores e animais de laboratório (principalmente camundongos nos quais se faz passagens sangüíneas sucessivas), o parasito pode ser também cultivado *in vitro*.

Em meios de cultura acelulares (meio LIT e NNN, ver Capítulo 57), o *T. cruzi* desenvolve o ciclo semelhante ao descrito no vetor, apresentando formas arredondadas denominadas leishmanóides, semelhantes às esferomastígotas do vetor ou diretamente sob a forma epimastígota, não-infectante para o hospedeiro vertebrado. Estes epimastígotas se multiplicam por divisão binária simples e posteriormente se diferenciam em tripomastígotas metacíclicos. As formas leishmanóides e tripomastígotas metacíclicos são infectantes para o hospedeiro vertebrado.

O *T. cruzi* pode ser também cultivado em meios celulares (macrófagos, fibroblastos), onde desenvolvem o ciclo já descrito para o hospedeiro vertebrado.

Formas sangüíneas, de cultura e do vetor podem ser mantidas congeladas (com 10% v/v de glicerina em nitrogênio líquido, -196°C) por períodos prolongados, sem perder sua infectividade.

Alguns Aspectos de Epidemiologia Molecular de *T. cruzi*

O *T. cruzi* é considerado um parasito diplóide (2n) que se multiplica por divisão binária simples. No entanto, a possibilidade de reprodução sexual deste parasito não é completamente descartada. Os estudos pioneiros de caracterização bioquímica-molecular de *T. cruzi*, através da análise do perfil eletroforético de isoenzimas, permitiram o reconhecimento de três grupos distintos denominados "zimodemas" (população que apresentam mesmo perfil de isoenzimas): zimodemas I e III, constituído por amostras procedentes do ciclo silvestre e zimodema II, representado por amostras do ciclo domiciliar.

A análise posterior de um número maior de *loci* enzimáticos e de amostras do parasito procedentes de diferentes ecótopos e regiões geográficas da América Latina, realizada com o objetivo de verificar com maior profundidade a diversidade genética e a estrutura evolucionária de *T. cruzi*, sugeriu que populações do parasito possuem características típicas de população clonal. As principais evidências para tal se baseiam em análise de parâmetros de genética de população, onde se observou um desvio da lei de Hard-Weinberg (a segregação de alelos não se dá ao acaso) e um grande desequilíbrio de ligação (ausência de recombinação genética). Isto significa que aparentemente a reprodução é assexuada e se ocorre troca de material genético entre esta espécie ela é tão rara (ou ausente) que não rompe com o padrão permanente de estrutura clonal da população, onde as características permanecem estáveis ao longo do tempo e do espaço.

O emprego de outros marcadores moleculares no estudo da diversidade genética do *T. cruzi*, como perfil eletroforético de produtos de digestão do K-DNA do parasito por enzimas de restrição (esquizodema), perfil eletroforético de DNA amplificado ao acaso (rapdema), impressão digital do DNA (DNA *fingerprint*), seqüência de RNA ribossomal, etc., permitiu verificar correspondência entre eles além de confirmar a heterogeneidade genética do parasito apontando em uma mesma direção, ou seja: as populações de *T. cruzi* podem ser classificados em dois grandes subdivisões ou linhagens filogenéticas distintas. *T. cruzi* I, formada por amostras predominantemente isoladas do ciclo silvestre (correspondente ao zimodema I e III) e *T. cruzi* II constituído por

amostras predominantemente do ciclo domiciliar (correspondente aos zimodemas II).

Este consenso foi estabelecido numa reunião de especialistas em estudos de caracterização e epidemiologia molecular de *T. cruzi* durante o Simpósio Internacional sobre Avanços do Conhecimento da Doença de Chagas em comemoração aos 90 anos da descoberta da doença no Rio de Janeiro em abril de 1999, quando se estabeleceu também a uniformização da nomenclatura de amostras de *T. cruzi*.

Muitos epidemiologistas moleculares utilizando os diferentes marcadores citados acima buscam insistentemente encontrar correlações entre a genética do *T. cruzi* e suas propriedades biológicas e médicas fundamentais (virulência, patogenicidade, susceptibilidade a drogas, etc.). O grau de correlação encontrado irá depender naturalmente do poder discriminante do marcador utilizado. Considerando como verdadeira a hipótese deste parasito ser de estrutura e evolução clonal (portanto, estável ao longo do tempo e espaço) pode-se esperar que amostras de *T. cruzi* geneticamente mais aparentadas (mais próximas) possuam características mais semelhantes entre si do que amostras geneticamente mais distantes.

MECANISMOS DE TRANSMISSÃO

Transmissão pelo vetor: este mecanismo de transmissão é o que tem maior importância epidemiológica. A infecção ocorre pela penetração de tripomastígotas metacíclicos (eliminados nas fezes ou na urina de triatomíneos, durante o hematofagismo) em solução de continuidade da pele ou mucosa íntegra (Fig. 11.6).

Transfusão sangüínea: este constitui o segundo mecanismo de importância epidemiológica na transmissão da doença de Chagas. Esta importância é maior ainda nas grandes cidades, onde é alta a prevalência da infecção. Este mecanismo de transmissão tem adquirido mais importância à medida que o Ministério da Saúde tem realizado, em nível nacional, um combate exaustivo de vetores domiciliares, e que o controle em bancos de sangue é deficiente.

Fig. 11.6 — *Transmissão do* T. cruzi *pelo triatomíneo: a) barbeiro em jejum, antes de iniciar o repasto; b) barbeiro com a probóscida distendida, iniciando a hematofagia; c) barbeiro já engurgitado, tendo depositado uma gota de fezes.*

Transmissão congênita: mais de 100 casos já foram assinalados no Brasil e no Chile. A transmissão ocorre quando existem ninhos de amastígotas na placenta, que liberariam tripomastígotas que chegariam à circulação fetal. O diagnóstico diferencial é feito pelo encontro do *T. cruzi* na placenta ou pesquisa de anticorpos IgM anti-*T. cruzi* no soro do recém-nascido pela RIFI ou ELISA.

Acidentes de laboratório: pode ocorrer entre pesquisadores e técnicos que trabalham com o parasito, seja no sangue de animais, pessoas infectadas, meios de cultura ou vetor. A contaminação pode se dar por contato do parasito com a pele lesada, mucosa oral ou ocular ou auto-inoculação. É necessário trabalhar bem e com todas a condições de segurança.

Transmissão oral: pode acontecer em várias situações, como na amamentação, pois o *T. cruzi* já foi encontrado em leite materno na fase aguda da infecção; animais ingerindo triatomíneos infectados; canibalismo entre diferentes espécies de animais; pessoas ingerindo alimentos contaminados com fezes ou urina de triatomíneos infectados. A penetração do parasito, em todos estes casos, pode ocorrer pela mucosa da boca íntegra ou lesada

Coito: este mecanismo de transmissão nunca foi comprovado na espécie humana. Há apenas relato de encontro de tripomastígotas em sangue de menstruação de mulheres chagásicas e no esperma de cobaios infectados. Experimentalmente, já se conseguiu demonstrar infecção após depositar o *T. cruzi* em vagina de ratas.

Transplante: este mecanismo de transmissão pode desencadear fase aguda grave, pois o indivíduo que recebe um órgão transplantado infectado, toma drogas imunossupressoras e, conseqüentemente, torna-se menos resistente à infecção.

Além de todas estas possibilidades descritas, os caçadores com as mãos feridas podem se infectar ao lidar com caça recém-abatida infectada.

A DOENÇA

Fase Aguda

Pode ser sintomática (aparente) ou assintomática (inaparente). Esta é mais freqüente. Ambas estão relacionadas com o estado imunológico do hospedeiro. Há predomínio da forma aguda sintomática na primeira infância, levando à morte em cerca de 10% dos casos devido principalmente à meningoencefalite e mais raramente à falência cardíaca devido à miocardite aguda difusa, uma das mais violentas que se tem notícia (Fig. 11.7 A e B).

A fase aguda inicia-se através das manifestações locais, quando o *T. cruzi* penetra na conjuntiva (sinal de Romaña) ou na pele (chagoma de inoculação). Estas lesões aparecem em 50% dos casos agudos dentro de 4-10 dias após a picada do barbeiro, regredindo em um ou dois meses (Fig. 11.8). Concomitantemente os linfonodos-satélites são comprometidos e no conjunto forma-se o complexo cutâneo e/ou conjuntivo-linfonodal. O sinal de Romaña se caracteriza por edema bipalpebral unilateral, congestão conjuntival, linfadenite-satélite, com linfonodos pré-auriculares, submandibula-

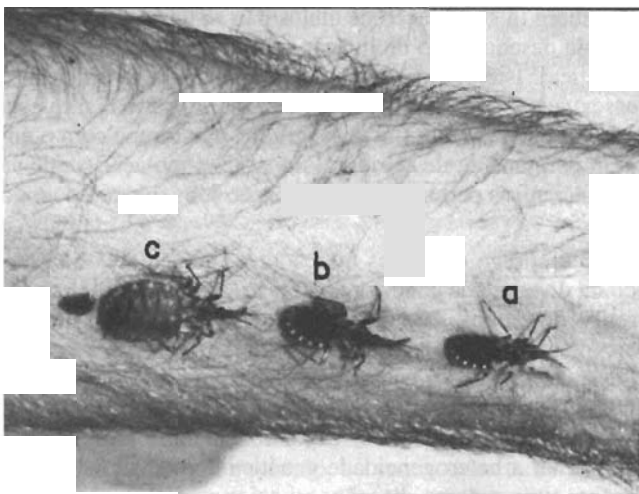
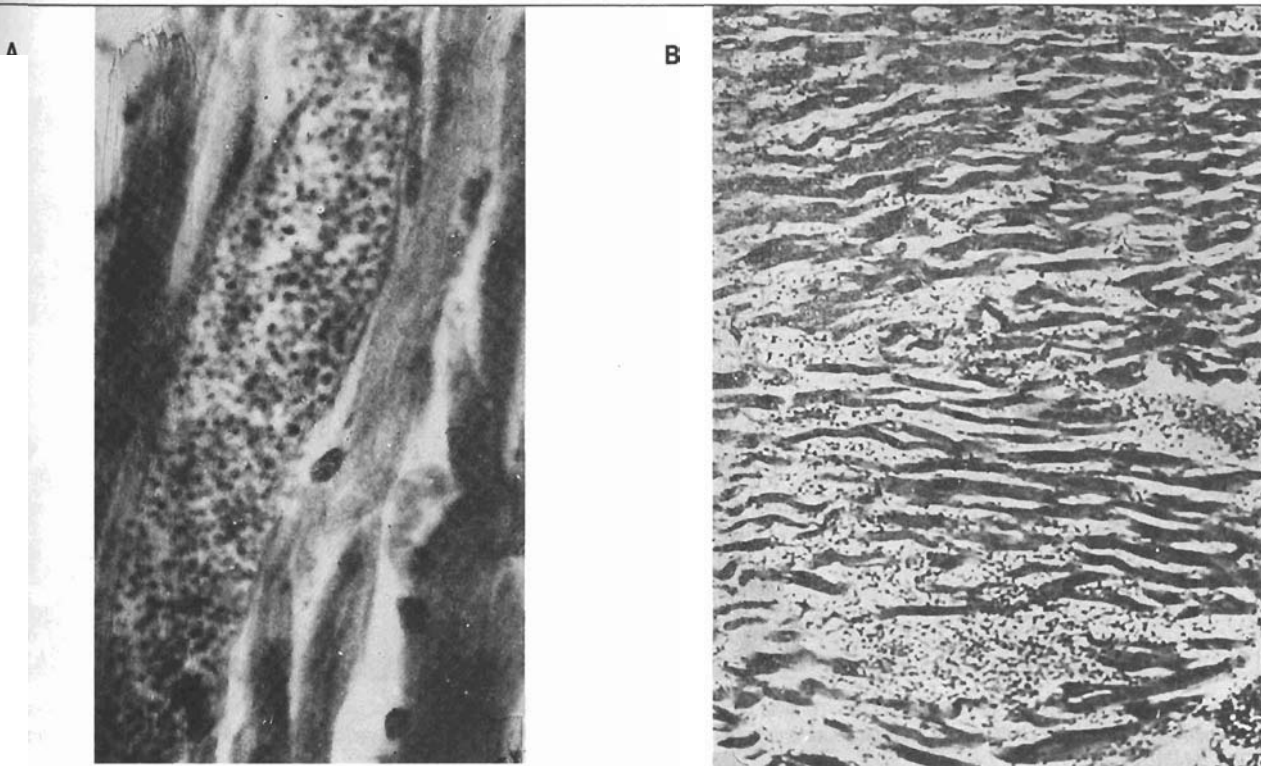



Fig. 11.7 — *Miocardite chagásica aguda: A) fibra muscular cardíaca de uma criança intensamente parasitada com um típico ninho de amastígotas sem reação inflamatória em torno; B) abundante infiltrado de células inflamatórias afastando as miofibrilas, porém com ausência de parasitos (segundo Dias cols., 1945).*

res e outros aumentados de volume, palpáveis, celulite do tecido gorduroso periorbitário e palpebral e presença de parasitos intra e extracelulares em abundância (Fig. 11.8A). O complexo cutâneo-linfonodal (Fig. 11.8B) caracteriza-se pelo aparecimento, em qualquer parte do corpo, do chagoma primário e da linfadenite-satélite. O primeiro é representado pela inflamação aguda local na derme e hipoderme, no ponto de inoculação do parasito. Microscopicamente, a lesão lembra um funrúnculo que não chega à supuração, seguida de regressão lenta acompanhada de descamação.

As manifestações gerais são representadas por febre, edema localizado e generalizado, poliadenia, hepatomegalia, esplenomeglia e, às vezes, insuficiência cardíaca e perturbações neurológicas.

Excepcionalmente, alguns pacientes apesar de apresentarem diminuição da parasitemia, desaparecimento dos edemas e dos sinais de porta de entrada, não normalizam o eletrocardiograma (ECG), apresentando continuamente alguma sintomatologia cardíaca de maior ou menor grau. As perturbações neurológicas são raras e conseqüência da meningoencefalite que ocorre apenas em crianças muito jovens e em pacientes imunossuprimidos.

Fase Crônica Assintomática

Forma Indeterminada

Após a fase aguda, os sobreviventes passam por um longo período assintomático (10 a 30 anos). Esta fase é chamada de forma indeterminada (latente) e caracterizada pelos seguintes parâmetros: 1) positividade de exames sorológicos e/ou parasitológicos; 2) ausência de sintomas e/ou sinais da doença; 3) eletrocardiograma convencional normal, e 4) coração, esôfago e cólon radiologicamente normais. Cerca de 50% dos pacientes chagásicos que tiveram a fase aguda apresentam esta forma da doença e casos que tiveram morte súbita e/ou que foram autopsiados devido a outras causas (morte violenta, atropelamentos, etc.), do ponto de vista anatomopatológico, mostram lesões muito semelhantes às da fase aguda. Há diferença, no entanto, quanto à intensidade das lesões. A cardite é muito discreta, na grande maioria dos casos, mas já se observa intensa denervação do SNA. Do ponto de vista imunológico, esta forma parece estar em atividade, dada a presença constante de anticorpos líticos. Apesar de assintomáticos e de apresentarem lesões muito discretas, tem sido registrado morte súbita de pacientes com esta forma da doença.

Fase Crônica Sintomática

Certo número de chagásicos após permanecerem assintomáticos por vários anos, com o correr do tempo apresentam sintomatologia relacionada com o sistema cardiocirculatório (forma cardíaca), digestivo (forma digestiva), ou ambos (forma cardiodigestiva ou mista). Isto devido ao fato de mudar inteiramente a fisionomia anatômica do miocárdio e do tubo digestivo (esôfago e cólon, principalmente). Observa-se reativação intensa do processo inflamatório, com dano destes órgãos, nem sempre relacionada com o parasito, que se encontra extremamente escasso nesta fase.

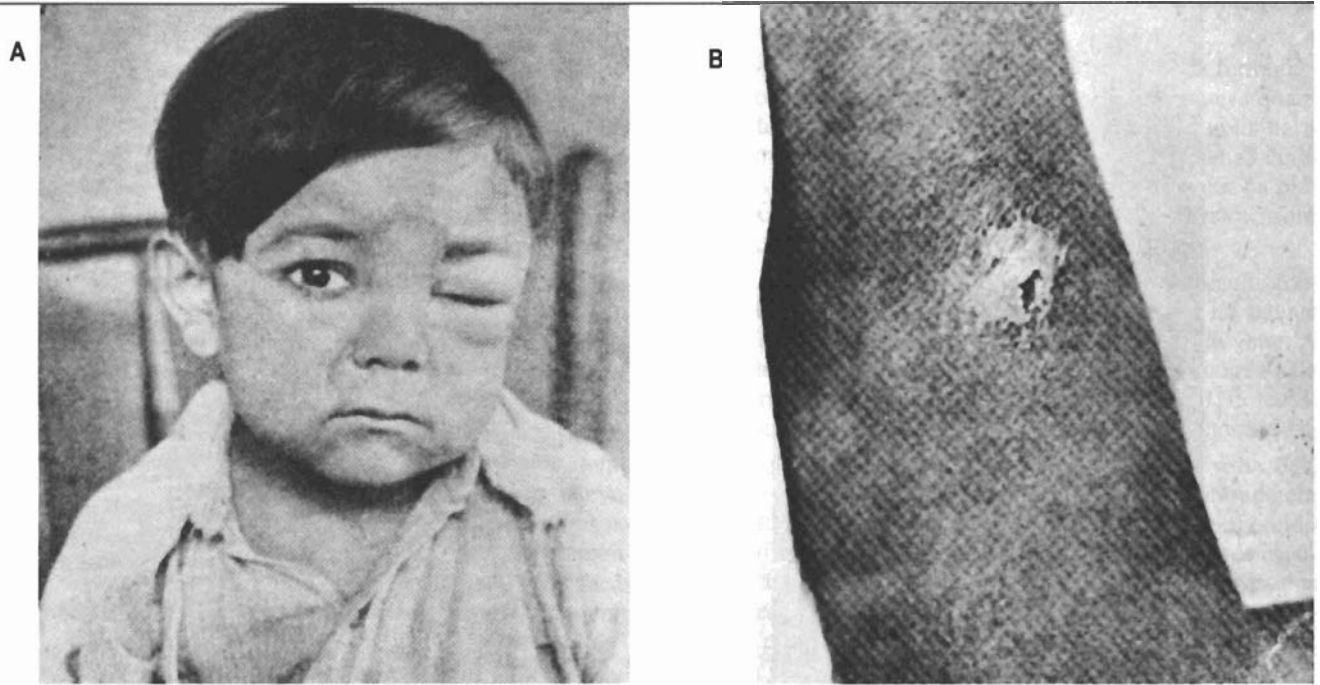



Fig. 11.8 — *Alterações de porta de entrada do T. cruzi: A) sinal de Romaña característico: edema bipalpebral unilateral com infartamento ganglionar-satélite (o linfonodo não é visto); B) chagoma de inoculação no antebraço (a lesão central é devida à biopsia aí praticada) (segundo Dias e cols. Mem. Inst. O. Cruz 43(3), 1945).*

Forma Cardíaca

A forma cardíaca atinge cerca de 20% a 40% dos pacientes no centro-oeste e sudeste do Brasil. Na cardiopatia chagásica crônica sintomática, o fato clínico principal é a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e isto se deve à diminuição da massa muscular que se encontra muito destruída devido à substituição por áreas de fibrose interrompendo fibras e fascículos; à destruição do SNA simpático e parassimpático e ao próprio exsudato inflamatório em atividade são os responsáveis pelos sintomas. Outro fator responsável pelas arritmias é a lesão vorticilar ou aneurisma de ponta, ou seja, uma lesão encontrada no ápice dos ventrículos, na qual há pobreza de células musculares com conseqüente herniação do endocárdio (Fig. 11.9A e B). Além da insuficiência cardíaca, devido ao retardamento da circulação e da hipóxia, são freqüentes os fenômenos tromboembólicos. Os trombos cardíacos são freqüentes (76% dos casos que desenvolvem insuficiência cardíaca), mas também podem se formar nas veias dos membros inferiores. A partir destes trombos, desprendem-se êmbolos que podem originar infartos no coração, pulmões, rins, baço, encéfalo, etc., causando assim a morte súbita.

O comprometimento do sistema autônomo regulador das contrações cardíacas (nódulo sinusal, nódulo atrioventricular e feixe de Hiss) traz como conseqüência uma grande variedade de perturbações, tanto na formação dos estímulos (arritmia, extra-sístoles) como na sua propagação (bloqueio atrioventriculares de grau variável, bloqueio do ramo direito do feixe de Hiss, esta última alteração considerada patognomônica da doença de Chagas).

Quando os mecanismos de compensação cardíacos tornam-se incapazes de superar as deficiências de sua força de contração, surge o quadro de ICC, que se traduz clinicamente por dispnéia de esforço, insônia, congestão visceral e edema dos membros inferiores evoluindo em dispnéia contínua, anasarca e morte. Pacientes com este quadro apresentam cardiomegalia intensa (Fig. 11.10A e B).

Forma Digestiva

No Brasil, a forma digestiva da doença está presente em cerca de 7% a 11% dos casos. As manifestações digestivas são representadas principalmente no Brasil e na Argentina pelos megas, onde aparecem alterações morfológicas e funcionais importantes, como, por exemplo, a incoordenação motora (aperistalse, discinesia) caracterizando o megaesôfago e o megacólon.

O megaesôfago (Fig. 11.9C) pode surgir em qualquer idade, desde a infância até a velhice. A maioria dos casos, no entanto, é observada entre 20 e 40 anos. Aparece mais no sexo masculino do que no feminino e é mais freqüente na zona rural endêmica.

Os sintomas principais são: disfagia, odinofagia, dor retroesternal, regurgitação, pirose, soluço, tosse e sialose.

O megacólon compreende as dilatações dos cólons (sigmóide e reto) e são mais freqüentes depois da do esôfago. O diagnóstico é feito mais tardiamente porque a obstipação, o sintoma mais freqüente do megacólon, é encontrado em outras patias digestivas. É mais freqüente no adulto entre 30 e 60 anos e mais no homem do que na mulher. É freqüente a associação com o megaesôfago e este fato agrava em muito a desnutrição.

As complicações mais graves do megacólon são a obstrução intestinal e a perfuração, esta levando à peritonite.

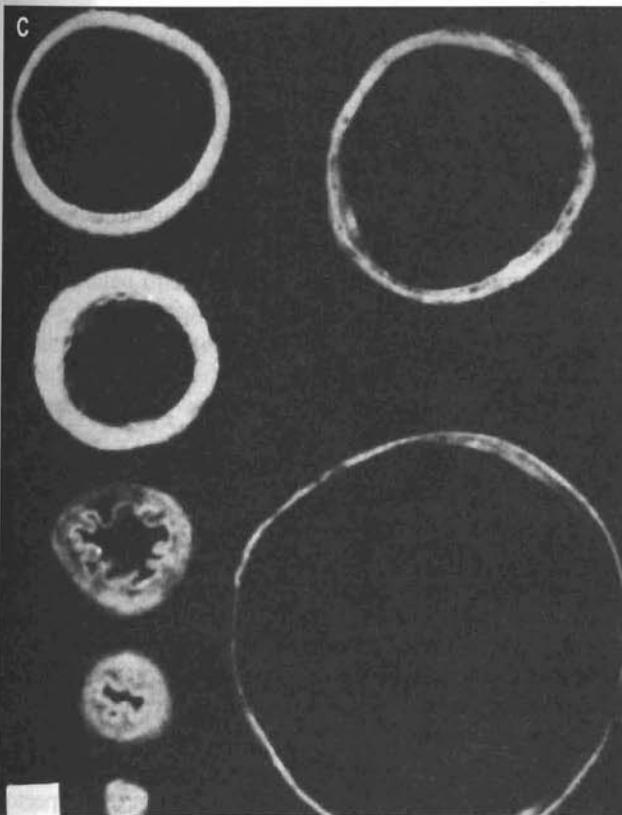
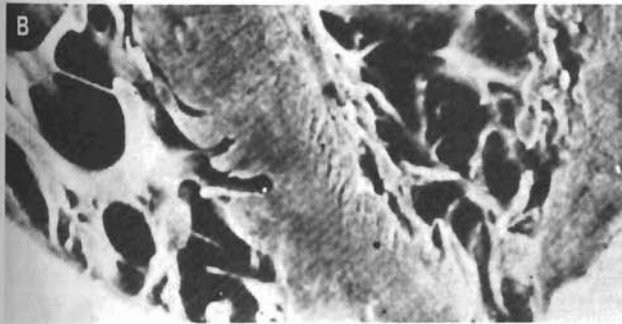



Fig. 11.9 — *Doença de Chagas crônica: lesão vorticilar: A) hérnia do endocárdio no vórtex esquerdo; B) corte frontal do mesmo caso: notar que o endocárdio se projeta além da musculatura; apesar da espessura ser menor do que 1mm, dificilmente há ruptura (fotografia gentilmente cedida pelo Prof. Pedro Raso); C) cortes transversais de diferentes graus de megaesôfago, mostrando desde um normal (abaixo, à esquerda) até o dilatado (segundo Köberle, F.).*

Forma Nervosa

Embora admitida ainda por Carlos Chagas, a existência desta forma da doença foi sempre muito discutida. Muitos patologistas não a consideram suficientemente documentada do ponto de vista morfológico. Está presente naqueles pacientes cujo quadro clínico dominante são as manifestações neurológicas (alterações psicológicas, comportamentais e perda de memória) diferenciando assim das lesões neurológicas que participam da evolução dos megas.

O mecanismo patogênico básico nesta forma clínica seria a denervação, contestada por alguns autores por consistir em agregados de células gliais e linfóides sem encontro de parasitas. Admite-se, todavia, que na fase crônica da doença a perda ou diminuição dos neurônios possa ser conseqüência da isquemia devido à ICC e arritmias cardíacas, bem como de processos auto-imunes, já discutidos anteriormente.

A denominação de formas mistas da doença tem sido atribuída aos casos em que o paciente apresenta superposição de alterações clínicas de mais de uma das formas clínicas anteriormente mencionadas.

DOENÇA DE CHAGAS TRANSFUSIONAL

A fase aguda da doença é muito semelhante ao observado em pacientes que adquiriram a infecção pelos triatomíneos, exceto a ausência do chagoma de inoculação. O período de incubação varia entre 20 e 40 dias (excepcionalmente, oito ou 120 dias), quase o mesmo encontrado em infecções pelo vetor. A febre é o sintoma mais freqüente, encontrado em 60% a 80% dos pacientes, sendo muitas vezes o único sintoma observado. Muitas vezes a doença de Chagas transfusional é mal diagnosticada sendo confundida com infecções bacterianas que não respondem portanto ao tratamento por antibióticos.

Linfadenopatia e esplenomegalia são sintomas freqüentes. Em menor porcentagem de casos (menos de 50% dos pacientes), há palidez, edema periorbital e dos membros, hepatomegalia e exantema. Distúrbios cardíacos, taquicardia e outras alterações cardíacas podem ser evidenciadas pelo ECG. A morte pode acontecer em casos mais graves não-tratados e principalmente nos pacientes imunossuprimidos.

O SNC é raramente afetado. Sonolência, fadiga e tremores são os sintomas mais comuns e em pacientes imunossuprimidos podem progredir para contrações involuntárias irregulares e ataques tipo epilépticos devido a meningoencefalites de mal prognóstico. Já os sintomas gastrointestinais são raros. Cerca de 20% dos pacientes podem ser assintomáticos.

Em pacientes não-tratados o desaparecimento dos sintomas pode ocorrer entre seis e oito semanas, mas pode se estender até quatro meses. A doença pode evoluir naturalmente para a forma indeterminada ou fase crônica sintomática cardíaca e/ou digestiva.

DOENÇA DE CHAGAS CONGÊNITA (DCC)

Suspeita desde 1911 por Carlos Chagas, o primeiro caso humano foi documentado por Dao, em 1949, na Venezuela.

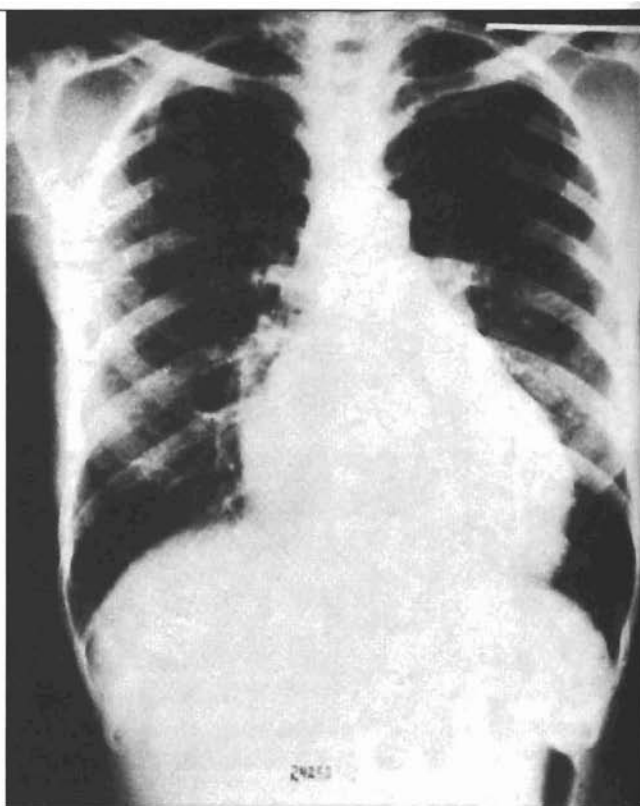
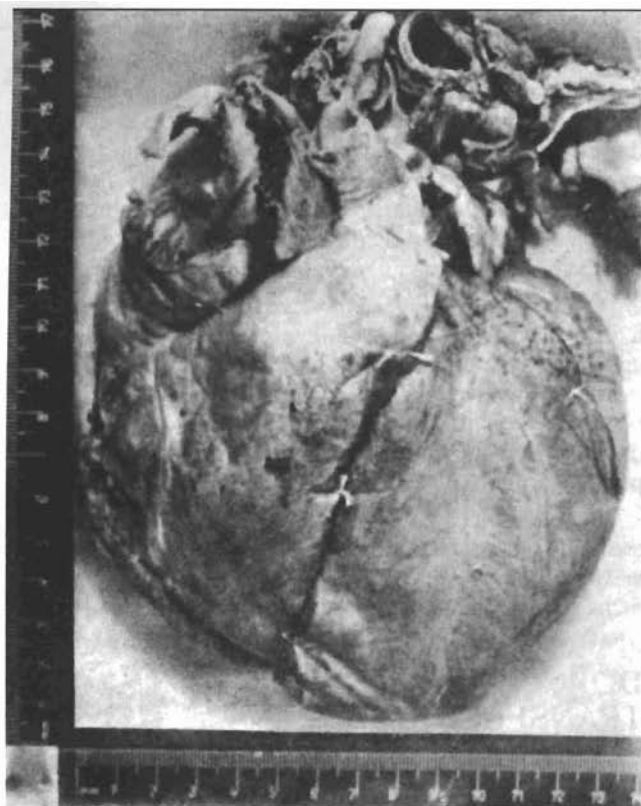



Fig. 11.10 — *Cardite chagásica crônica: A) cardiomegalia crônica, com hipertrofia de todas as cavidades (pacientes apresentava hipotensão e disritmia — segundo Dias e col., 1945); B) radiografia de tórax mostrando a presença de cardiomegalia por aumento de câmaras esquerdas (fotografia gentilmente pelo Prof. Bruno Schlemper Jr.).*

A prevalência desta forma da doença varia de região para região, geralmente de 2% a 10% e excepcionalmente 14,8%, como por exemplo em Santa Cruz, na Bolívia. A transmissão pode ocorrer em qualquer momento da gravidez causando abortamentos, partos prematuros com nascimento de bebes com baixo peso (1.500 a 2.000g) e também natimortalidade. Fatores, como a cepa do parasito e possivelmente lesões prévias da placenta, facilitam a penetração do mesmo, que passa a se localizar nas células de Hofbauer no estroma vilositário. Daí o *T. cruzi* pode atingir a circulação fetal chegando a qualquer célula e órgão do feto.

Macroscopicamente a placenta pode apresentar alterações, como aumento de volume, de peso e de coloração. Apresenta-se pálida, edemaciada, com cotilédones volumosos e em geral esbranquiçados.

Microscopicamente as lesões podem ser abundantes e disseminadas. Cortes histológicos revelam o processo patológico básico que é a placentite chagásica associada ou não a focos de necrose e presença do parasita nas células macrofágicas (inclusive células de Hofbauer), livres no estroma vilositário e na placa corial.

Nos casos de DCC comprovada com feto a termo, a criança evolui bem sem nenhum sintoma da doença ou pode ter peso reduzido, hepatoesplenomegalia, abdome distendido, meteorismo, alterações da crase sangüínea e às vezes sinais de ICC.

Nos natimortos, há hidropsia e maceração do feto, hidrotórax, hidroperitônio, hepatoesplenomegalia e micropoliadenia. A presença do parasita é mais freqüente no SNC, coração, fígado, trato esofagogastrointestinal e pele. As causas de morte são meningoencefalite, miocardite e infecções intercorrentes.

O diagnóstico da infecção pode ser feito pela pesquisa de IgM no soro do recém-nascido. Também podem ser feitos isolamento do parasita do sangue do cordão umbilical

DOENÇA DE CHAGAS NO PACIENTE IMUNOSSUPRIMIDO

Apesar do número crescente de casos descritos, considerar a doença de Chagas como oportunista nos pacientes com vírus HIV é ainda um fato discutível. A reativação da doença tem sido também verificada em leucemia, doença de Hodkin e em casos de transplantes devido ao uso de drogas imunossupressoras, adquirindo a doença aspectos clínicos muito mais graves do que nas formas agudas resultantes de transmissão por triatomíneos ou pós-transfusionais.

O envolvimento do SNC é o fato mais marcante e grave diferindo das lesões neuronais já descritas em três aspectos básicos: a) a encefalite é multifocal e tende a adquirir o aspecto necrotizante; b) alguns pacientes têm a forma tumoral da doença com múltiplas lesões necrótico-hemorrágicas principalmente no cérebro; c) os parasitas são abundantes no interior de macrófagos, células gliais e nos neurônios.

O diagnóstico pode ser feito por métodos de detecção de imagem que podem sugerir também a toxoplasmose, sendo necessário se fazer diagnóstico diferencial A ausência de

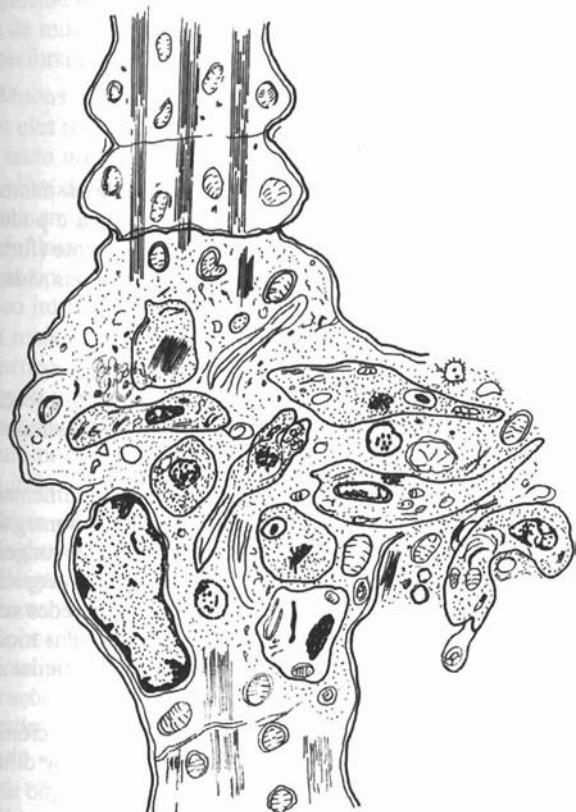



Fig. 11.11 — *Desenho esquemático de célula muscular estriada esquelética no momento exato da ruptura do pseudocisto parasitário. Tanto as três formas do parasito quanto organelas citoplasmáticas caem no interstício podendo formar um mosaico antigênico estimulador da resposta imune humoral e celular.*

resposta ao tratamento desta, sugere doença de Chagas. O tratamento da doença de Chagas no paciente imunossuprimido torna-se ainda mais complexo devido à toxicidade das drogas e à gravidade de seus efeitos colaterais, dentre outros fatores. É de fundamental importância que tanto o diagnóstico como o tratamento sejam feitos de forma precoce para facilitar um maior sucesso terapêutico.

SINOPSE DA PATOGÊNESE E PATOLOGIA DA DOENÇA DE CHAGAS

Na doença de Chagas são inúmeros os fatores que atuam direta ou indiretamente no aparecimento das lesões produzidas pelo *T. cruzi*. Alguns são devidos ao parasito (eventos iniciais na relação parasito-hospedeiro dependentes de mecanismos ligantes específicos, polimorfismo, tropismo celular, virulência do clone, cepa ou raça do parasita, reinfecção, infecções mistas, seleção clonal etc.) outros são inerentes ao hospedeiro (constituição genética, sexo, idade, raça, resposta imunitária, nutrição, tipos de células que interagem com o parasito, como macrófagos profissionais e células não-permissíveis, células musculares, neuróglia central e periférica, fibroblasto, mastócitos e outros). Isto demonstra, a exemplo de outras doenças parasi-

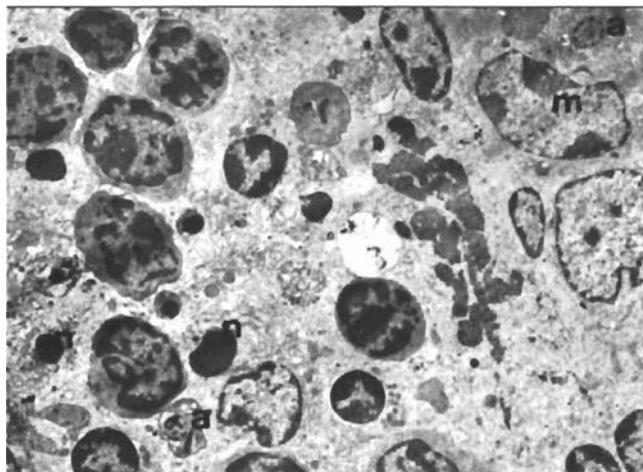



Fig. 11.12 — *Células do exsudato inflamatório na fase aguda da infecção chagásica. Predominância de células mononucleadas jovens juntamente com macrófagos (m) com e sem amastígotas (a) no seu interior. Há várias amastígotas preservadas no interstício juntamente com células necrosadas (n) e material amorfo.*

tárias, que também na doença de Chagas os mecanismos pelos quais o *T. cruzi* determina as lesões devem ser multifatoriais e deles depende o aparecimento ou não das formas anatomoclínicas da doença, ou seja: a forma indeterminada, a cardíaca sintomática ou não, a digestiva (megaesôfago e megacólon) ou a nervosa (esta de existência discutida) além é claro, das formas mistas.

FASE AGUDA

A partir da porta de entrada (chagoma de inoculação por exemplo) o *T. cruzi* pode parasitar qualquer célula. As mais freqüentemente parasitadas são: macrófagos, células de Schwann, micróglia, fibroblastos, células musculares lisas estriadas e outras.

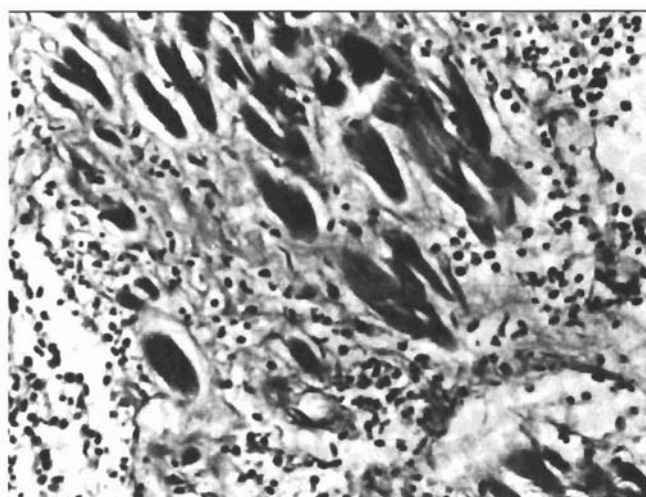



Fig. 11.13 — *Miocardite crônica chagásica humana. Intenso exsudato de células mononucleadas, de permeio com acentuada neoformação de colágeno (fibrose) que disseca e altera profundamente os feixes de fibras musculares.*

Durante a fase aguda da infecção o macrófago deve ser a célula que tem mais chances de adesão. Nesta fase, o parasito ao se multiplicar pode sofrer degeneração, como também a célula hospedeira ocorrendo liberação do mesmo no interstício seja na forma de amastígota, epimastígota ou tripomastígota, bem como de organelas citoplasmáticas da célula hospedeira (Fig. 11.11). Devido a estes imunógenos íntegros ou degenerados e a outras substâncias liberadas pela célula hospedeira surge uma inflamação aguda focal estabelecendo-se, já na segunda semana, uma imunidade. Mesmo assim, os parasitos não são detidos no foco inflamatório inicial, indo parasitar aleatoriamente qualquer órgão.

Na fase aguda o coração pode ser lesado intensamente. De fato, o parasitismo é muito grande e se encontram ninhos de amastígotas nas células musculares, nos histiócitos, nos fibroblastos, nas células gliais e raramente nos neurônios dos plexos nervosos. A miocardite surge em correspondência com os ninhos rompidos. O exsudato inflamatório que predomina é o de células monocucleadas (Fig. 11.12), como linfócitos, macrófagos e por vezes granulócitos neutrófilos e eosinófilos. A presença de focos inflamatórios é proporcional aos ninhos de parasitas presentes. Deste modo, a inflamação, de início focal, pode se estender a todo órgão, tornando-se difusa, grave e podendo levar à morte, como acontece por exemplo na miocardite chagásica aguda ou meningoencefalite.

Macroscopicamente há aumento da área cardíaca devido ao hidropericárdio e ao próprio coração que se mostra globoso, flácido e muito congesto em conseqüência da inflamação que acomete simultaneamente os três folhetos: pericárdio, miocárdio e endocárdio.

Fig. 11.14 — *Desenho esquemático do plexo de Auerbach (mioentérico) do intestino grosso. Fase aguda da doença de Chagas. Gânglios alterados (1) ao lado de outros normais (2). As setas indicam como a rede nervosa vai sendo destruída, via degenerações transinápticas ao longo da infecção.*

Fase Crônica

Forma Indeterminada

Os indivíduos que sobrevivem à fase aguda assintomática ou sintomática evoluem para a fase crônica e podem permanecer assintomáticos ou com infecção latente (forma indeterminada) por vários anos ou durante toda sua vida.

Forma Cardíaca

Alguns pacientes podem 20 a 30 anos após a infecção apresentar a cardiopatia chagásica crônica (CCC) sintomática que pode levá-lo à morte.

Macroscopicamente o coração mostra-se: 1) aumentado de volume e mais pesado do que o normal (cardiomegalia com peso de 550 g em média) (Fig. 11.10A e B); 2) congesto com espessamentos nodulares branco-peroláceos no epicárdio ao longo das coronárias; 3) hipertrofia das paredes ventriculares e atriais; 4) dilatação dos anéis das válvulas tricúspide e mitral 5) presença da chamada lesão vorticilar ou aneurisma de ponta (Fig. 11.9A e B).

Histologicamente observa-se: 1) uma miocardite crônica fibrosante em focos sistematizados e uma fibrilopoese difusa intersticial interfascicular (Fig. 11.13); 2) despopulação neuronal grave devido à perineurite, periganglionite e ganglionite; 3) fenômenos regressivos intensos das miocélulas (lesão de Magarinos Torres) e 4) raros ninhos de amastígotas.

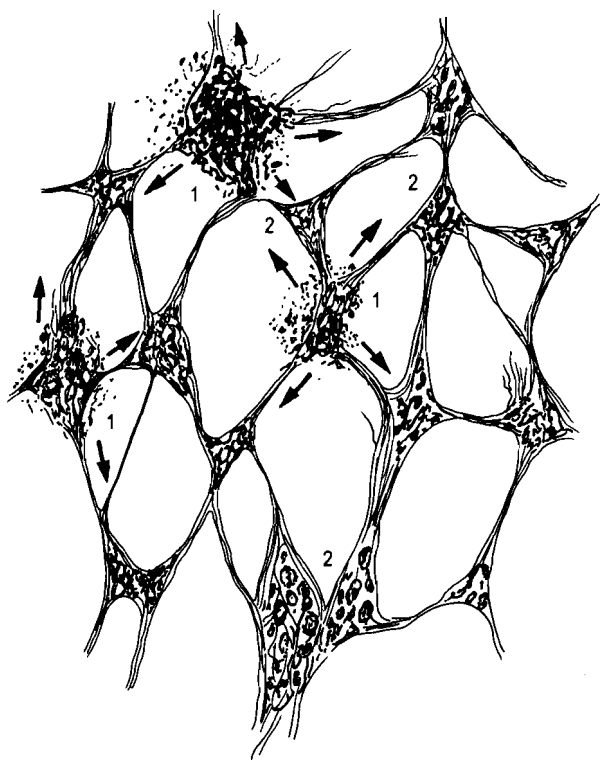
Forma Digestiva

O tubo digestivo, ainda durante a fase aguda da infecção, também é atingido pelo *T. cruzi* que parasita, ao acaso, as células musculares, os fibroblastos e principalmente o sistema nervoso intramural (plexos de Meissner e Auerbach) (Fig. 11.14). Dependendo do grau e da extensão das lesões é que surgem os primeiros sinais de incoordenação motora acompanhados de alterações da secreção e absorção. Somente nos casos mais graves, 10 a 20 anos após a infecção inicial, é que surge em 20% a 30% dos pacientes o megaesôfago (Fig. 11.9C) e o megacólon. Entende-se por megas, dilatações permanentes e difusas de vísceras ocas ou de canais (ureter, por exemplo), acompanhados ou não de alongamento da parede, não provocados por obstrução mecânica e cujo substrato anatômico seria a despopulação neuronal intrínseca do órgão.

Morfologicamente a víscera oca com mega mostra:

Macroscopicamente: 1) dilatação permanente (Fig. 11.9C) e às vezes alongamento (dólico); 2) espessamento das musculares, 3) alterações da mucosa (polipose, leucoplasia, ulceração); 4) porção terminal sem lesão aparente.

Microscopicamente, as lesões são mais características e constantes: 1) parasitismo acentuado na fase aguda das células musculares e dos plexos nervosos. Este é mais raro na fase crônica; 2) miosite, periganglionite, ganglionite, perineurite e neurite em focos sistematizados com predominância das células mononucleadas; 3) fibrilopoese focal e difusa, não-relacionada diretamente com os focos inflamatórios; 4) hipertrofia das células musculares íntegras, prin-

cipalmente da camada muscular interna; 5) inflamação crônica da mucosa e a submucosa, às vezes com ulcerações e/ou perfurações.

Muitos são os fatores patogenéticos e fisiopatológicos, entre eles o mais importante seria a denervação parasimpática tanto no coração quanto nos megas chagásicos. Todavia, além da denervação nos megas, muitos outros fatores entram em jogo na gênese das lesões, como: 1) alterações morfofuncionais das glândulas do intestino que secretam vários tipos de hormônios; 2) alterações do reflexo peristáltico intrínseco com relação ao extrínseco; 3) alterações para mais ou para menos da neurossecreção dos gânglios simpáticos (catecolaminas, indolaminas), que permanecem íntegros interferindo na motilidade e condutibilidade das células musculares; 4) fibrose difusa, presente tanto na CCC quanto nos megas e responsável, com toda probabilidade, pela incapacidade contrátil do órgão.

Já se sabe que tanto na fase aguda como na fase crônica de diversas doenças inflamatórias e inclusive na doença de Chagas, que os componentes da matriz extracelular estão diretamente relacionados com as respostas imunitárias. Os componentes do interstício formam uma intrincada rede tridimensional envolvendo cada célula muscular. Suas modificações são constantes, dinâmicas e dependem de vários estímulos fisiológicos, homeostáticos e imunológicos, devido a agressões por agentes patógenos, entre eles o *T. cruzi*, responsáveis pelas doenças fibrosantes. Sendo as relações entre estes componentes muito íntimas com a célula muscular torna-se fácil compreender as alterações funcionais dos órgãos acometidos na doença de Chagas como conseqüência da expressão quantitativa e qualitativa alterada da matriz extracelular. O fibroblasto é a principal célula da matriz responsável pela síntese de diferentes tipos de colágeno. As integrinas têm papel importante nas funções da matriz. A transmissão de impulsos da matriz para a célula se faz via receptores específicos (integrinas, imunoglobulinas, caderinas e selectinas) transmembranas que fazem conexão com o citoesqueleto.

Tanto nos megas quanto na CCC fibrosante a neoformação colagênica aumenta com o tempo durante a evolução da doença e modifica profundamente a fisionomia anatômica do órgão levando-o à disfunção. Os mecanismos pelos quais alteram o *turnover* da matriz extracelular na doença de Chagas precisam ser esclarecidos. Pode-se conjecturar, até que se prove o contrário, que desvios da modulação das respostas imunitárias sejam fatores patogenéticos importantes. Sendo assim, macrófagos, linfócitos, fibroblastos e outras células, via citocinas, na certa são os maestros responsáveis pelas alterações da matriz extracelular.

IMUNIDADE NA DOENÇA DE CHAGAS

A infecção por *T. cruzi* mobiliza vários mecanismos humorais e celulares da resposta imune inata e adquirida. Em conseqüência, o parasita passa a ser continuamente combatido, tendo sua multiplicação reduzida. Entretanto, ele persiste indefinidamente no hospedeiro, assim como a resposta imune. Como conseqüência, lesões teciduais resultantes desta atividade imunológica prolongada acumulam-se, podendo desencadear as diversas formas clínicas da doença.

A imunidade inata ao *T. cruzi* existe e pode ser verificada em aves totalmente refratárias à infecção pelo *T. cruzi*. A explicação para tal fenômeno é que nas aves ocorre a lise mediada por complemento (LMCo) via alternativa, de maneira muito eficiente e independente da ação de anticorpos. As células *natural killer* (NK) também exercem papel fundamental limitando a multiplicação do parasita e promovendo a imunidade celular inata através da liberação de citocina IFN-γ, relevante na ativação de macrófagos que destroem os parasitas por liberação de óxido nítrico (NO) e do ânions superóxidos (O_2^-) produzidos rapidamente pela imunidade inata. Além disso, o IFN-α, tem um papel-chave na indução da atividade Th1 imunoprotetora.

Um fato que evidencia a presença de imunidade adquirida, bem demonstrado em modelos experimentais, é que uma nova infecção por *T. cruzi* pode se estabelecer ao lado de uma infecção preexistente sem ocorrer reagudização e aumento da parasitemia. Apenas um aumento dos níveis de anticorpos é verificado temporariamente após a reinfecção

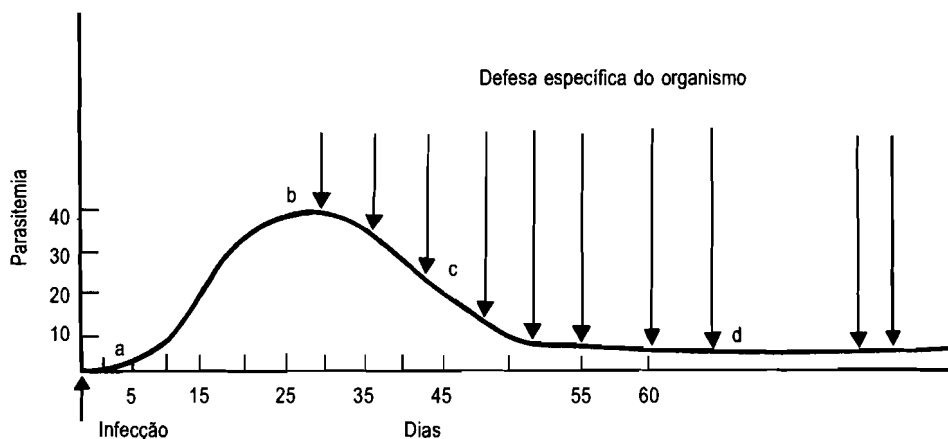



Fig. 11.15 — *Evolução do* T. cruzi *no mamífero: a) infecção; b) fase aguda (parasitemia alta); c) ação defensiva do organismo (anticorpos); d) fase crônica (parasitemia baixa).*

indicando ser a imunidade na doença de Chagas do tipo parcial.

Há também indicações de que a imunidade da doença de Chagas é dependente da presença do parasito no hospedeiro, pois já foi demonstrado que camundongos tratados e curados tornam-se novamente susceptíveis à infecção desenvolvendo nova fase aguda com alta parasitemia.

Imunidade Humoral

Aparentemente a imunidade humoral exerce um papel fundamental no controle da infecção. Diversos autores têm demonstrado que uma forte ativação do sistema imunológico ocorre durante a fase aguda da doença de Chagas. No primeiro estágio da doença é observada uma grande mobilização do sistema imune com o objetivo de conter o parasito e os danos da infecção. O parasito promove a ativação inespecífica de macrófagos e células *natural killer* (imunidade celular) acompanhado de ativação de linfócitos T e B, resultando numa produção de imunoglobulinas (imunidade humoral).

Com relação à imunidade humoral, tem sido bem documentado em diversos modelos experimentais e em humanos, que o surgimento de IgM e IgG são precoces (sete a 15 dias após infecção) atingindo níveis elevados a partir da quinta semana de infecção coincidindo esta elevação com o aumento da parasitemia detectável ao exame a fresco. Alguns meses após a infecção (três ou mais) e depois da queda da parasitemia, os níveis de IgM diminuem progressivamente até desaparecerem. São raros os casos de IgM positiva durante a fase crônica da infecção. Por outro lado, anticorpos IgG aumentam por mais alguns meses e depois decrescem lentamente estabilizando-se em níveis variáveis de hospedeiro para hospedeiro podendo ser facilmente detectáveis pelo testes sorológicos ao longo da infecção (Fig. 11.15). Alguns estudos têm encontrado correlação entre a presença de altos níveis de IgM e cardiopatia chagásica crônica, níveis elevados de IgA e forma digestiva da doença e níveis elevados de IgE anti-*T. cruzi* em pacientes chagásicos com a forma cardíaca.

Em um hospedeiro na fase crônica da infecção, existem evidências de que o mecanismo de LMCo ocupa um papel fundamental na manutenção da parasitemia em níveis subpatentes. Este mecanismo imunológico de controle da infecção foi intensivamente estudado demonstrando-se que os anticorpos responsáveis por este fenômeno (denominados anticorpos líticos, subclasses IgG1 e IgG2) atuam apenas sobre tripomastígotas vivos e estão presentes em infecções ativas. Sendo assim, métodos de diagnóstico explorando este mecanismo foram padronizados com o objetivo de determinar a cura de pacientes tratados. Mais recentemente foi verificado que anticorpos que reconhecem o epítopo terminal contendo galactosil α 1-3-galactose (anticorpos anti-gal) também exercem atividade lítica sobre o parasito independente da presença de complemento. Estes anticorpos elevam-se na fase aguda da infecção e permanecem elevados durante a fase crônica.

Imunidade Celular

O papel da participação da imunidade celular na doença de Chagas não é muito conhecido. O parasito ativa as células NK a sintetizarem o IFN-γ. Esta citocina constitui um importante mediador da resistência à infecção e passa nos estágios posteriores da infecção a ser produzida por células T CD4$^+$ e T CD8$^+$. As citocinas IL-12 e TNF-α (produzidas por macrófagos) e IFN-γ participam desta interação de forma cooperativa. A IL-10, antagônica ao IFN-γ, também é produzida intensamente pelos macrófagos durante a infecção. Portanto, o balanço dessas respostas determinaria o curso da infecção aguda na doença de Chagas. Entretanto, a divisão de aspectos protetores e lesivos no paradigma Th1 e Th2 não foi estabelecida para esta infecção.

Quando se analisa as linhagens de células T, verifica-se que as células T CD4$^+$ aparentemente são mais importantes na proteção contra a infecção por *T. cruzi* na fase aguda da infecção, devido à produção de citocinas, como IFN-g, e pelo estímulo de produção de anticorpos líticos que auxiliam na destruição dos parasitas intra e extracelulares. As células T CD8+ parecem ter participação mais importante na fase crônica da infecção e na gênese das lesões, estando associadas a fenômenos de citólise, fibrose tecidual e, portanto, às manifestações cardíacas e intestinais da doença.

Auto-Imunidade

A ocorrência de lesões progressivas, associadas a fenômenos degenerativos intensos (inflamação, fibrose e denervação), em pacientes com baixa parasitemia na fase crônica da infecção apresentando as formas clínicas graves da doença, sugerem que a auto-imunidade exerce um papel importante na gênese das lesões na doença de Chagas. Este fato seria explicado pelo fato de que tecidos e órgãos do hospedeiro adquirem componentes do parasito sendo, portanto, reconhecidos por anticorpos e células que atuariam sobre o mesmo. O surgimento de métodos mais sensíveis para a detecção do parasito, como a PCR e as reações de imuno-histoquímica, demonstrou claramente que a presença do parasito nas lesões seria de fato responsável pelo início de todo o processo degenerativo e também pelo desencadeamento de fenômenos de auto-agressão.

DIAGNÓSTICO

Clínico

A origem do paciente, a presença dos sinais de porta de entrada (sinal de Romaña e/ou Chagoma de inoculação) acompanhadas de febre irregular ou ausente, adenopatia-satélite ou generalizada, hepatoesplenomegalia, taquicardia, edema generalizado ou dos pés fazem suspeitar de fase aguda de doença de Chagas. As alterações cardíacas acompanhados de sinais de insuficiência cardíaca confirmadas pelo eletrocardiograma e as alterações digestivas e do esôfago e do cólon (reveladas pelos raios X) fazem suspeitar de fase crônica da doença. Entretanto, em ambos os casos, há necessidade de confirmação do diagnóstico por métodos laboratoriais.

Laboratorial

Os métodos de diagnóstico laboratorial apresentam diferentes resultados se aplicados na fase aguda ou crônica da infecção. Na fase aguda, observam-se: alta parasitemia,

presença de anticorpos inespecíficos e início de formação de anticorpos específicos (IgM e IgG) que podem atingir níveis elevados. Nesta fase, recomenda-se: pesquisa direta e, se necessário, pesquisa indireta do parasito.

Na fase crônica, observam-se: baixíssima parasitemia, presença de anticorpos específicos (IgG). Nesta fase, a presença de anticorpos IgM é discutida, só sendo detectada esporadicamente em baixos títulos. Recomendam-se métodos sorológicos (imunofluorescência indireta, ELISA, hemaglutinação indireta ou fixação de complemento) ou a pesquisa do parasito por métodos indiretos (xenodiagnóstico, hemocultura ou inoculação em animais de laboratório). Estes métodos de diagnóstico parasitológicos tornam-se especialmente necessários quando a sorologia é duvidosa ou quando se deseja verificar a eficácia de tratamento. A seguir, serão explicitadas estas recomendações.

Fase Aguda

Exames Parasitológicos

Exame de sangue a fresco com gota de sangue colocada entre lâmina e lamínula.

Exame de sangue em gota espessa (Capítulo 55). Este método tem mais chances de detectar o parasito do que o método anterior, por concentrar maior quantidade de sangue em um mesmo espaço.

Esfregaço sangüíneo corado pelo Giemsa. Este método oferece vantagem por permitir observar a morfologia do parasito, mas só será possível em casos de parasitemia muito elevada.

Cultura de sangue ou material de biópsia (linfonodos), em meios próprios como LIT ou NNN (Capítulo 57) ou meios difásicos de ágar sangue.

Inoculação do sangue (0,5ml) ou creme leucocitário em camundongos jovens, preferencialmente de linhagens isogênicas, muito susceptíveis à infecção. O creme leucocitário consiste na camada de leucócitos que se encontra entre o plasma e a camada inferior de hemácias após centrifugação do sangue colhido com anticoagulante. Nele podem ser encontrados parasitas.

Métodos de concentração. Entre os métodos de concentração, o que tem dado melhores resultados é o *método de Strout.* Consiste basicamente em deixar o sangue coagular e retrair o coágulo. Os parasitos são retirados do coágulo à medida que este se retrai, concentrando-se no soro, que pode ser centrifugado para exame do sedimento ou inoculação em animais de laboratório.

O xenodiagnóstico e a hemocultura são métodos muito sensíveis na fase aguda. O xenodiagnóstico pode chegar a 100% de positividade. Estas técnicas não são normalmente indicadas, uma vez que nestes métodos os exames e obtenção dos resultados ocorrem após 30 dias. Qualquer um dos métodos citados, mas principalmente os três primeiros, são também empregados para o diagnóstico de transmissão congênita e transfusional.

Exames Sorológicos

Reação de precipitação ou precipitina. Das reações sorológicas esta foi, no passado, a mais indicada na fase aguda, pois apresenta cerca de 95% de sensibilidade a partir do sétimo dia de infecção. É uma reação específica, de execução simples e realizada em tubo capilar, com antígeno homólogo (polissacárides de formas de cultura do *T. cruzi*). Forma-se um precipitado na interface do antígeno, com o soro, conseqüente da reação antígeno-anticorpo. Esta técnica encontra-se em desuso e seu emprego não tem sido recomendado.

Reação de imunofluorescência indireta (RIFI). Apresenta alta sensibilidade a partir do 15º dia de infecção, detectando anticorpos da classe IgM, que raramente ocorrem na fase crônica da doença, mas que são constantes na fase aguda, com títulos elevados. Desta forma, a RIFI é uma reação sorológica de escolha para o diagnóstico da fase aguda da doença de Chagas.

Enzime-linked-immunosorbent-assay (ELISA). Esta técnica também detecta classes específicas de anticorpos e, portanto, é indicada para o diagnóstico de fase aguda da doença, utilizando-se conjugado anti-IgM.

Fase Crônica

Exames Parasitológicos

Xenodiagnóstico

É o método de diagnóstico indireto de escolha quando se quer detectar o parasito na fase crônica da doença. O xenodiagnóstico pode ser natural, conforme instruções detalhadas em seguida, ou artificial, conforme descrito na Fig. 11.16.

Em geral, realiza-se nos pacientes o xenodiagnóstico natural, colocando-se os triatomíneos para sugar o braço do paciente. O xenodiagnóstico artificial é indicado quando o paciente é sensível à picada de barbeiros ou quando se deseja fazer estudos com triatomíneos e o parasito fora do hospedeiro.

Para que o xenodiagnóstico dê bons resultados, há necessidade de se empregar espécies de triatomíneos bem adaptados às cepas locais do *T. cruzi*. Em geral, as espécies de barbeiros que apresentam melhor susceptibilidade são: *Triatoma infestans*, *Panstrongylus megistus*, *T. braziliensis* e *T. pseudomaculata*.

Os passos para a execução do xenodiagnóstico são:

A partir de uma criação de barbeiros de laboratório, onde os triatomíneos são alimentados em aves (desta forma seguramente isentos da infecção pelo *T. cruzi*), separam-se quatro lotes de dez ninfas de 3º e 4º ou 5º estádio, conforme o tamanho da espécie de barbeiro considerada. Cada lote de ninfa é colocado em uma caixinha apropriada e tampada com filó, para assim ser adaptada ao antebraço do paciente; deixar o paciente em repouso por 30 minutos para que as ninfas se alimentem. Rotular as caixas com o nome do paciente e a data. Após os insetos estarem ingurgitados de sangue do paciente, eles são então mantidos em condições adequadas (umidade de 70% e temperatura de 26ºC). Aos 30 ou, se necessário, aos 60 e 90 dias, examinar o conteúdo intestinal dos barbeiros. Para examiná-los, prende-se o triatomíneo pelo tórax com uma pinça e com outra comprime-se a ampola retal para colher gotas de fezes. As fezes são colhidas sobre uma lâmina de microscópio adicionada de uma gota de salina, homogeneizada e examinada ao micros-

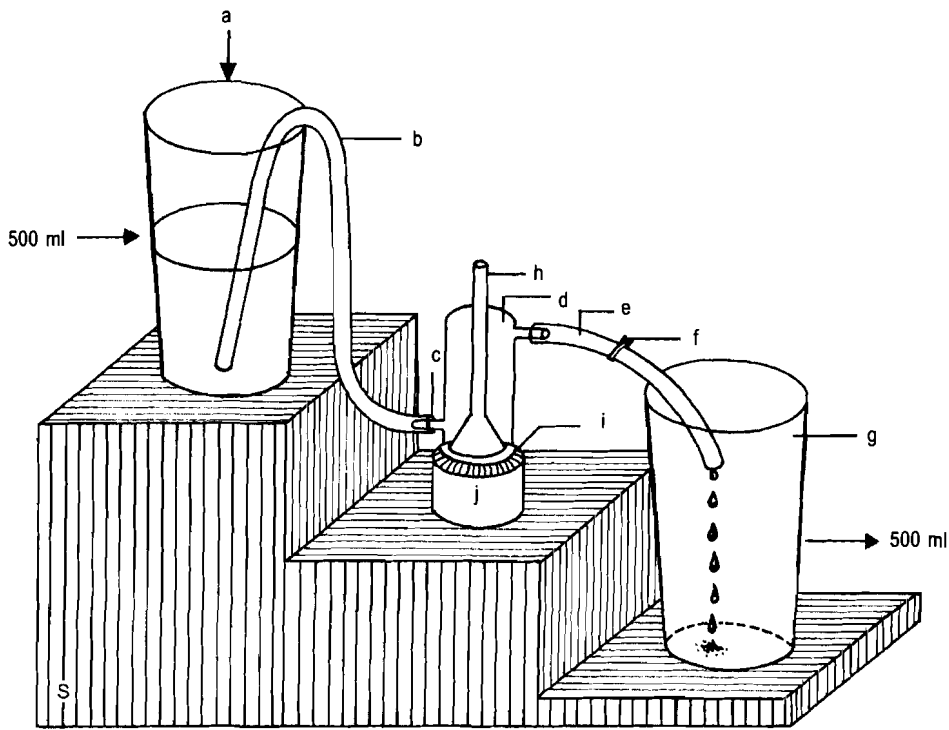



Fig. 11.16 — *Esquema de aparelho de xenodiagnóstico artifical: a) Becker, de 500ml, contendo água a 37°C; b) tubo de borracha adaptado à entrada (c) da câmara de aquecimento (d); e) tubo de borracha adaptado à saída da câmara de aquecimento; f) pinça para controlar o fluxo de água (sistema de sifão) para um Becker (g); — tubo de vidro de câmara, por onde se coloca o sangue citratado; i) película de borracha (de luva cirúrgica ou similar), através da qual os triatomíneos farão a sucção; j) caixa contendo os triatomíneos; s- suporte de madeira (ou isopor) para facilitar a execução do xenodiagnóstico (aparelho aperfeiçoado e gentilmente cedido pelo Dr. Nelson Alvarenga).*

cópio com objetiva de 40X. Esse método chega a alcançar de 30% a 69% de sensibilidade. O encontro de formas epimastígotas ou tripomastígotas indica resultado positivo. A sensibilidade do xenodiagnóstico pode ser aumentada dissecando-se o inseto e examinando todo o conteúdo do trato intestinal. Este material pode ser inoculado em animais de laboratório (para posterior exame) ou colhido em condições estéreis em meio LIT (xenocultura) para então ser mantido e examinado como a hemocultura, descrita a seguir.

Hemocultura

Este método, quando realizado em paralelo com o xenodiagnóstico, pode apresentar maior sensibilidade, dependendo da técnica utilizada. Algumas mudanças desta técnica elevaram sua sensibilidade até 55%, superior ao xenodiagnóstico, realizado em paralelo com ninfas de *T. infestans*. São utilizados 30ml de sangue heparinizado de cada paciente. O plasma é desprezado após centrifugação (3.000 rpm, 30 minutos) e o sedimento lavado com meio LIT para eliminar possíveis anticorpos ainda presentes. O sedimento é distribuído em seis tubos de rosca contendo 6ml de LIT. O material deve ser mantido a 28°C, homogeneizado a cada 48 horas e examinado quinzenalmente até 60 dias ou mais, se necessário. Pequenas modificações posteriores, como processamento do sangue imediatamente após coleta, cultivo por tempo mais prolongado (120 dias) e repetição da técnica por três vezes em um mesmo paciente, elevaram a taxa de sensibilidade para 94%.

Líquido cefalorraquidiano pode também ser cultivado em meio LIT ou NNN.

A maior limitação da técnica de hemocultura é a necessidade de meio de cultura especial, feito somente em laboratórios de pesquisa especializados.

Inoculação em Camundongos Jovens

Já descrito para o diagnóstico de fase aguda da doença.

Exames Sorológicos

O diagnóstico sorológico evidencia a presença de anticorpos específicos no soro do paciente. O sangue pode ser colhido por punção venosa (e o soro conservado a -20°C, até processamento) ou em papel de filtro, seco à temperatura ambiente por 24 horas e depois guardado em geladeira ou em recipiente com sílica-gel). No caso de colheita em papel, o processamento da reação deve ser feito no prazo de até 30 dias para não haver queda do título de anticorpos. A seguir são descritas as técnicas mais importantes e rotineiramente utilizadas.

Reação de fixação de complemento (RFC) ou de Guerreiro e Machado. Esta técnica sorológica é a mais antiga e

durante muito tempo a mais rotineiramente utilizada. É feita com antígeno homólogo (extrato de formas de cultura do parasito sob diferentes preparações). Devido a algumas dificuldades técnicas, como não-padronização do antígeno, necessidade de hemácias de carneiro, ocorrência de resultados anticomplementares e discordância entre diferentes laboratórios, esta técnica está em desuso. Sua sensibilidade e especificidade variam de 90% a 100%, segundo diferentes autores.

Reações de imunofluorescência indireta (RIFI). É uma reação muito sensível e a mais utilizada atualmente. Consiste em fazer reagir sobre antígenos fixos em lâminas de microscópio, anticorpos do soro do paciente adicionados posteriormente do conjugado (antiimunoglobulina marcada com substância fluorescente). A fluorescência pode ser visualizada por equipamento adequado adaptado ao microscópio, revelando a presença de anticorpos.

A padronização dos reagentes (conjugados e antígenos) permite uma alta confiabilidade dos resultados. Os antígenos são homólogos e preparados a partir de formas epimastígotas de cultura na fase exponencial de crescimento. A RIFI, bem como a RHA e a ELISA, apresentam resultados falso-positivos em casos de leishmanioses. Nestes pacientes, as reações com antígenos homólogos de *Leishmania* sp. costumam apresentar títulos mais elevados que as heterólogas com *T. cruzi.* É possível afastar estas reações cruzadas por processos simples de absorção seletiva, ou inibição de anticorpos de grupo. Por detectar classes específicas de anticorpos, a RIFI é especialmente indicada para o diagnóstico de fase aguda (natural, acidental ou transfusional) e transmissão congênita mediante a pesquisa de IgM que está presente nas infecções agudas e que não atravessa a placenta.

Reação de hemaglutinação indireta (RHA). É uma técnica muito simples e sensível (mais de 90%), muito utilizada para o diagnóstico de fase aguda e crônica. O antígeno é obtido de formas de cultura do parasito por vários métodos de preparação. Consiste em fazer atuar sobre hemácias sensibilizados com antígenos de *T. cruzi* o soro do paciente. Na presença de anticorpos específicos, ocorre aglutinação da preparação. A reação pode ser feita em placas, com ou sem automatização, e a leitura dispensa qualquer aparelhagem.

Enzime-linked-immunosorbent-assay (ELISA). Este é um método imunoenzimático cujo mecanismo de reação é semelhante à RIFI, porém o conjugado é marcado com uma enzima. A interação da enzima com o substrato adequado dá cor à reação, o que permite a leitura com espectrofotômetro adequado para leitura em placas. Por permitir a pesquisa de classes específicas de anticorpos, tem as mesmas aplicações da RIFI. Esta técnica oferece vantagens em relação às demais técnicas sorológicas, por permitir a realização de um grande número de testes de uma só vez e uma completa automatização. Os resultados indicam ser esta técnica mais sensível que a RIFI.

A técnica de ELISA, utilizando como antígenos proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos, oferece maior sensibilidade e especificidade com relação ao uso de antígeno homólogo total.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que o diagnóstico sorológico da doença de Chagas seja realizado utilizando sempre dois testes sorológicos diferentes em paralelo, para a obtenção de resultados mais precisos. No caso de resultados duvidosos, devem-se empregar outras técnicas e repetir as reações. Se dois métodos apresentarem resultados contraditórios, realizar um terceiro método de princípio diferente. Se permanecer a dúvida, realizar um quarto método de imunodiagnóstico e se ainda permanecer a dúvida realizar um método de diagnóstico não-imunológico.

No caso de banco de sangue recomenda-se o uso de três técnicas de princípios diferentes para assegurar a detecção da maioria dos casos. Durante ou mesmo algum tempo após tratamento, o paciente pode apresentar testes sorológicos negativos, sem, contudo, significar cura da infecção.

Existem ainda métodos sorológicos, denominados não-convencionais, só utilizados em laboratórios de pesquisa especializados. Alguns serão aqui mencionados:

Lise mediada por complemento (LMCo). Esta técnica detecta anticorpos líticos capazes de agir sobre tripomastígotas vivos reconhecendo uma molécula de 360kd na membrana do parasita, lisando-os na presença de complemento humano. Há algumas evidências de que estes anticorpos seriam indicativos de infecção ativa no paciente, podendo ser esta técnica utilizada na avaliação de eficácia terapêutica.

Pesquisa de anticorpos antitripomastígotas vivos (AATV). Mais recentemente uma nova técnica de imunofluorescência, alternativa à lise mediada por complemento, realizada em microplacas e empregando suspensão de tripomastígotas vivos foi padronizada com o objetivo de detectar a cura da infecção através da detecção de anticorpos líticos. Para a leitura dos resultados utiliza-se um aparelho de citometria de fluxo, onde se permite quantificar a presença de anticorpos presentes no soro do paciente capazes de se ligar a epítopos presentes superfície de tripomastígotas vivos. Por esta razão estes anticorpos são também denominados anticorpos antitripomastígotas vivos (AATV) aparentemente associados à proteção. Esta técnica é de alta sensibilidade. Os testes tornam-se negativos após o tratamento, mais precocemente que a LMCo, antecipando assim a determinação da cura da infecção. Um dos fatores que dificultam a execução destas duas técnicas é a necessidade de uso de tripomastígotas vivos.

Método Parasitológico-Molecular

Reação em cadeia da polimerase (PCR). Consiste na amplificação *in vitro* de fragmentos de kDNA de *T. cruzi* presentes em amostras de sangue, soro ou tecidos do paciente infectado. Esta técnica é de alta sensibilidade, pois é capaz de detectar quantidades de DNA de uma única célula do parasita.

A partir do material obtido do paciente é feita uma extração do DNA. Este DNA é submetido então a PCR utilizando iniciadores (*primers*) complementares à seqüência de interesse no kDNA alvo na presença da enzima *Taq* DNA polimerase e dNTPs. A amplificação do segmento de DNA ocorre em um aparelho termociclador. As cópias de DNA aumentam exponencialmente a cada ciclo da reação e podem posteriormente ser visualizadas em eletroforese em gel de poliacrilamida (revelados por coloração com Nitrato de Prata) ou em gel de agarose, corados pelo Brometo de Etídio e visualizados em luz ultravioleta.

Tabela 11.1
Resultados dos Exames Laboratoriais Utilizados como Critério de Cura em Pacientes Curados, Não-curados e Dissociados

Exames Parasitológicos (Hc, Xd e PCR)	*Sorologia Convencional (RIFI, ELISA, RHA)*	*Sorologia Não-convencional (LMCo e Pesq. AATV)*	*Interpretação dos Resultados*
Negativo	Negativo	Negativo	Curado
Positivo	Positivo	Positivo	Não-curado
Negativo	Positivo	Negativo	Dissociado ou curado

CRITÉRIO DE CURA

Denomina-se critério de cura o conjunto de parâmetros (clínicos e laboratoriais) utilizados na verificação da eficácia do tratamento de um paciente. Os critérios clínicos são de valor limitado, especialmente na fase crônica da infecção, quando o paciente pode ser assintomático ou possuir lesões viscerais irreversíveis. Vários métodos de exames laboratoriais são indicados como critério de cura:

a) Parasitológicos: xenodiagnóstico (Xd) e hemocultura (Hc);

b) Parasitológico molecular (PCR);

c) Sorológicos convencionais (RIFI, ELISA, RHA etc.);

d) Sorológicos não-convencionais (LMCo e pesquisa de AATV por citometria de fluxo).

Considera-se "curado" todo paciente que apresentar além da negativação parasitológica (xenodiagnóstico, hemocultura e PCR), negativação da sorologia convencional, LMCo e pesquisa de AATV. Isto porque já foi verificado que pacientes que apresentaram exames parasitológicos negativos e sorologia convencional com títulos persistentemente baixos, voltaram a apresentar positividade dos exames parasitológicos e elevação dos títulos sorológicos em tempo variável após o fim do tratamento. Os pacientes "não-curados" são àqueles que apresentam positividade em qualquer dos métodos de todas as categorias. Existe ainda uma terceira categoria de pacientes denominada "dissociado" que se refere àqueles pacientes que apresentam resultados dos exames parasitológicos persistentemente negativos, sorologia convencional positiva e sorologia não-convencional persistentemente negativa. O tempo prolongado de observação destes pacientes tem mostrado que apesar desta categoria apresentar sorologia convencional negativa, eles podem também ser considerados "curados". Esta interpretação ainda constitui um tema polêmico entre os clínicos e pesquisadores (Tabela 11.1).

LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO

O método de maior praticidade é a reação de ELISA, por permitir o exame de um grande número de amostras de uma só vez e leitura automatizada. Também pode ser utilizada a RIFI e RHA. Para maior facilidade, a amostra de sangue pode ser colhida em papel de filtro. Picotes de papel são eluídos em solução adequada, conforme a técnica utilizada, na hora de execução da reação.

EPIDEMIOLOGIA

Segundo dados recentes da OMS doença de Chagas atinge 16 a 18 milhões de habitantes de 18 países, causando 21.000 mortes anuais e uma incidência de 300.000 novos casos por ano. No Brasil, cerca de 6 milhões de habitantes são infectados. Ela se distribui em duas zonas ecológicas distintas: Cone Sul, onde os insetos vetores vivem em habitações humanas, e o outro, constituído pelo sul da América do Norte, América Central e México, onde o vetor vive em ambos os ambientes, dentro e fora do domicílio.

Ao analisarmos a epidemiologia do *T. cruzi*, podemos ver que os principais fatores estão bem conhecidos e delineados, conforme será mostrado em seguida.

Apesar de que em cidades possa ocorrer transmissão através de transfusão sangüínea, a transmissão pelos dejetos do triatomíneo é que tem maior importância epidemiológica. Dessa forma, vemos que o *T. cruzi* circula entre os mamíferos passando obrigatoriamente pelos triatomíneos.

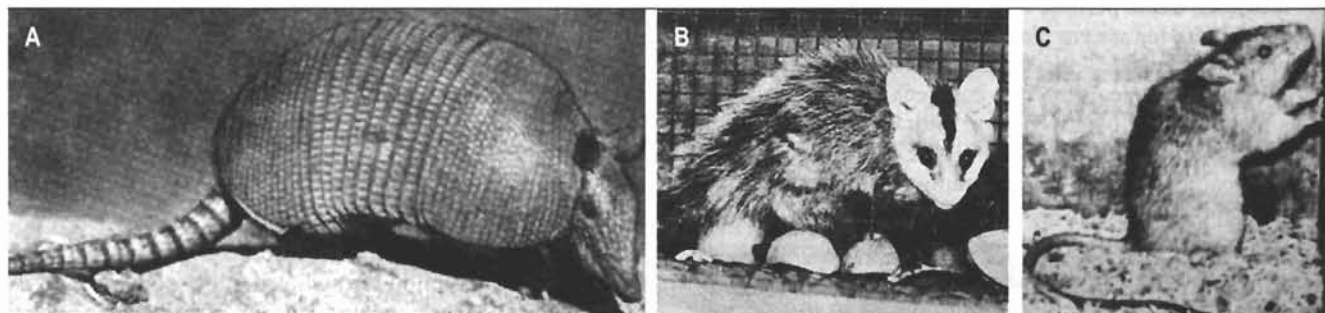



Fig. 11.17 — *Reservatórios do* T. cruzi*: A) Tatu (*Dasypus novencinctus*), segundo Chagas é o reservatório primitivo do protozoário na natureza, sendo encontrado infectado desde a Argentina até os Estados Unidos; B) Gambá (*Didelphis sp.*), é o reservatório sinantrópico mais importante das Américas; C)* Rato *(Rattus sp.) reservatório sinantrópico importante também (as fotografias B e C foram gentilmente fornecidas pelo Prof. João Carlos P. Dias).*

Fig. 11.18 — *Cafua típica construída de pau-a-pique e barro, coberta de sapé, com a família de moradores. Cafua infestada por* T. infestans.

Assim sendo, a existência desse protozoário está intimamente relacionada com a presença e hábitos desses insetos.

Estudando a distribuição geográfica e o comportamento da doença de Chagas hoje, podemos inferir que ela era uma doença exclusivamente de animais e triatomíneos silvestres. Posteriormente passou para os humanos, na medida em que este modificaram ou destruíram o ciclo silvestre natural e construíram a cafua na zona rural. Nessa cafua, alguns triatomíneos adaptaram-se e colonizaram-se. A doença de Chagas tornou-se então uma zoonose típica. Da zona rural tem passado para as zonas periurbana e urbana, uma vez que o camponês, no êxodo rural existente em nosso meio, constrói a favela e, com a mudança, traz exemplares de "barbeiros". Vimos então que os principais elos da cadeia epidemiológica são: mamíferos silvestres, ninhos, triatomíneos silvestres, *T. cruzi*; cafua, mamíferos domésticos, triatomíneos domiciliados, humanos (Figs. 11.17 a 11.19).

Esses elos, portanto, compõem uma biocenose, isto é, "uma associação de seres de espécies diferentes numa área alimentar ou abrigo". Na biocenose silvestre, os tatus, gambás, roedores e respectivos ninhos forneciam abrigo e alimentos para os triatomíneos; na biocenose domiciliar, o cão, o gato, os humanos e as frestas da cafua fornecem abrigo e alimento para os barbeiros.

Dessa forma, o *T. cruzi* circula entre humanos e animais, desde o sul dos EUA até a Argentina, inclusive. Não existe doença de Chagas fora do continente americano (Fig. 11.20).

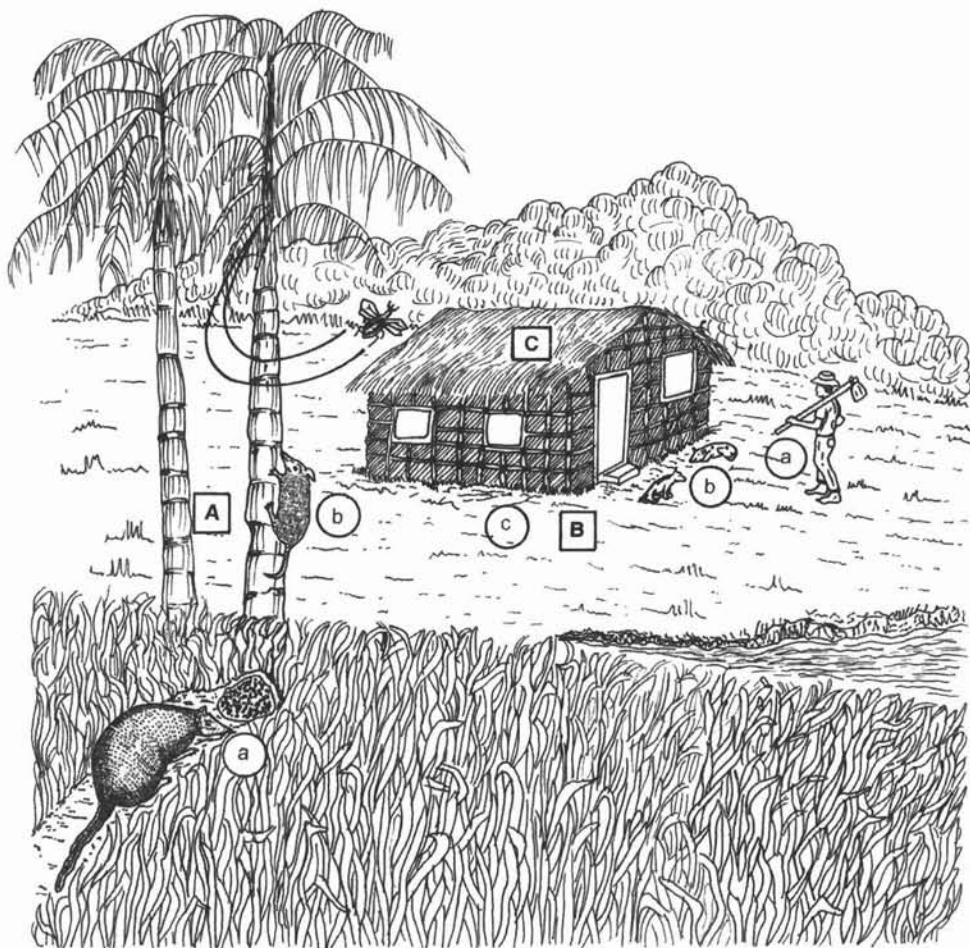



Fig. 11.19 — *Ciclo epidemiológico do* T. cruzi: *A) Ciclos silvestre; a) tatu e sua toca; b) gambá e seu hábitat preferido; c)* P. megistus *voando para novo ecótopo. B) Ciclo doméstico: a) homem; b) cão; c) cafua com frestas nas paredes. C) Ciclo paradoméstico: telhado da cafua onde ratos e morcegos convivem com triatomíneos de biologia especial.*

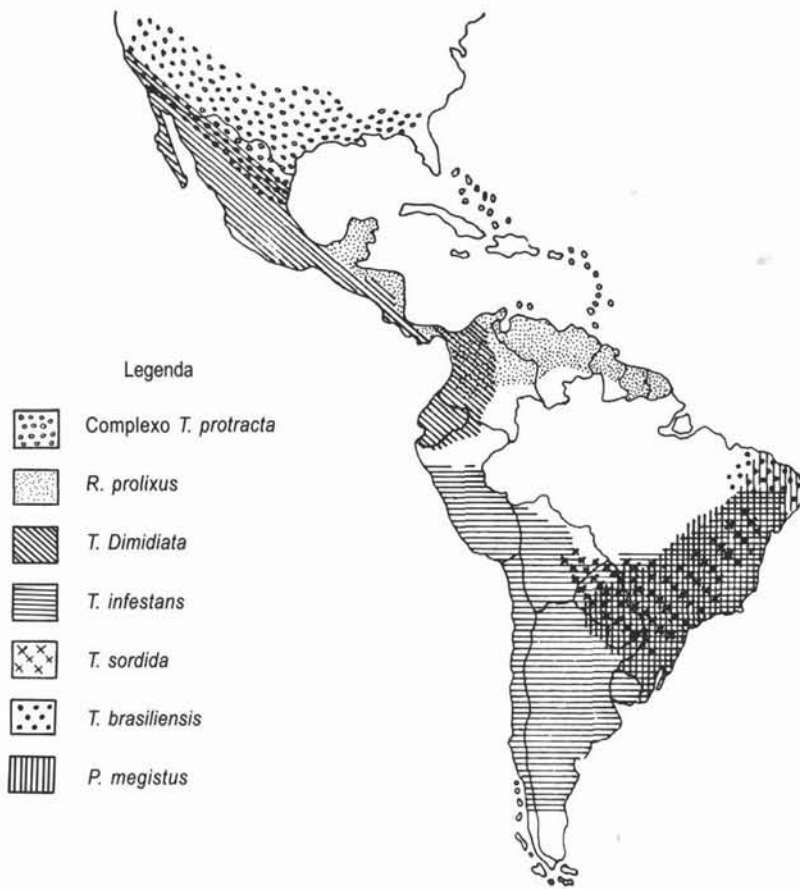



Fig. 11.20 — *Distribuição geográfica das principais espécies de triatomíneos vetores do* T. cruzi *(segundo Sherlock, J. in Brener, Z. & Andrade, Z.,* T. cruzi *e Doença de Chagas. Ed. Guanabara Koogan, 1979).*

O que ocorreu após o descobrimento das Américas? O europeu veio, cortou a floresta para explorar madeiras; depois os colonizadores, para implantarem a agropecuária e estabelecerem o desbravamento à procura de pedras preciosas e ouro, completaram a destruição da flora e da fauna. À medida que vai avançando a interiorização, o homem construía cafuas. As fazendas de hoje fazem o mesmo: destroem a mata e constroem a cafua para o camponês morar.

O "barbeiro", ao ser ameaçado na sua biocenose silvestre, voa para o abrigo mais próximo, isto é, a cafua, galinheiros e chiqueiros. Algumas espécies de triatomíneos se adaptaram perfeitamente a esses novos ambientes e colonizaram-se. Formou-se, então, um ciclo doméstico e peridoméstico "independente" do ciclo silvestre. O alimento fácil, pela presença de moradores (humanos, cão, gato), e uma proteção ótima (as frestas do barro ressequido) facilitaram a procriação, permitindo a existência de centenas de barbeiros numa só parede (Figs. 11.18 e 11.19).

Essa domiciliação de barbeiros (e, às vezes, de roedores e gambás) representam um exemplo típico de sinantropia, isto é, adaptação de um animal ao domicílio humano após a alteração do meio ambiente.

Esses aspectos apresentados podem ser comprovados pela verificação do que ocorre em outras áreas da América,

Tabela 11.2
Freqüência de Triatomíneo por Tipo de Casa

Tipo de Casa	*Nº de Casas Pesquisadas*	*Nº de Casas com Barbeiros*	*Porcentagem de Casas com Barbeiros*
Tijolo com reboco	4.786	177	3,69
Tijolo sem reboco	1.324	62	4,68
Madeira	4.301	782	17,48
Pau-a-pique e barro	3.491	979	28,04

Tabela 11.3
Freqüência de Triatomíneo Infectado por Tipo de Casa

Tipo de Casa	*Nº de Triatomíneos Examinados*	*Nº de Triatomíneos Infectados*	*Porcentagem de Infecção*
Tijolo com reboco	1.323	12	0,90
Tijolo sem reboco	341	8	2,63
Madeira	3.099	127	4,09
Pau-a-pique e barro	5.788	670	11,57

onde a doença de Chagas ainda é predominantemente silvestre. Por exemplo, vejamos o que se passa no sul dos EUA e na Amazônia:

No sul dos EUA, a doença é unicamente silvestre. Os humanos entraram nessa região, modificaram o ambiente natural, mas não construíram a choupana de pau-a-pique e barro. Construíram casas onde o barbeiro não encontrou abrigos propícios para sua adaptação e colonização. Dessa forma, o *T. cruzi* ainda permanece no seu ambiente natural, circulando entre mamíferos e triatomíneos silvestres. Até hoje ha poucos casos humanos de doença de Chagas comprovados naquela região.

Na Amazônia, como a biocenose silvestre ainda não foi totalmente destruída, o *T. cruzi* circula preferentemente nesse ambiente, entre animais e triatomíneos silvestres. Estes, por não terem o hábitat primitivo destruído, não migraram para as tabas dos índios ou cafuas locais. Entretanto, estudos mais recentes da doença na região detectaram 12% de casos com RIFI positiva. Avaliações cardiológicas têm revelado que os pacientes são assintomáticos e resistentes ao tratamento

As Tabelas 11.2. e 11.3, segundo trabalho de Fonseca, feito em 1952 em vários municípios de São Paulo, mostram a dependência entre o tipo da habitação e a presença da doença de Chagas.

Os primeiros reservatórios conhecidos do *T. cruzi*, além dos humanos, foram o tatu, o cão e o gato, estudados por Chagas, em 1909. Hoje, já se sabe que sete ordens de mamíferos (marsupiais — gambás; desdentados — tatu; quirópteros — morcegos; roedores — ratos; primatas — macacos; logomofos — coelho; e carnívoros — cão e gato) "apresentam espécies que foram encontradas infectadas pelo *T. cruzi*, dos quais dez são domésticos e 71 silvestres, sendo o maior número de roedores, quirópteros e marsupiais de ectótopos silvestres" (Alencar, 1980). De todos eles, os reservatórios silvestres mais importantes são o tatu e o gambá e entre os domésticos destacam-se o cão, o rato e o gato (além dos próprios humanos). As aves e os répteis são refratários ao *T. cruzi*, não funcionando, pois, como reservatórios.

Quanto ao gambá (*Didelphis marsupialis*) foi verificado recentemente por Deane, M. (1986) que nele são vistos dois ciclos distintos: um como reservatório normal, com presença de tripomastígotas sangüíneos e amastígotas teciduais; outro ciclo completamente inusitado, pois nas glândulas paranais (glândulas de cheiro, ricas em secreção lipídica, localizadas ao lado do ânus) desenvolve-se um ciclo idêntico ao dos barbeiros, com formas epimastígotas e tripomastígotas metacíclico. Essa descoberta, que vem merecendo amplos estudos, explica alguns casos da doença de Chagas humana, nos quais a contaminação pode ter sido por ingestão de alimentos infectados recentemente com a secreção das glândulas paranais daquele marsupial.

No Ceará, onde foi feito um extenso e pertinaz trabalho epidemiológico sobre a doença de Chagas, foi encontrado um índice de infecção animal de 7,7%. Entretanto, a prevalência da doença humana é muito baixa, variando conforme o hábito da população e a espécie de barbeiro existente. Assim, nas áreas montanhosas mais frias o transmissor é o *P. megistus* e os habitantes dormem em camas onde podem ser atingidos pelos insetos; nesta situação, as mulheres que têm filhos apresentam uma prevalência maior, pois, guardando o resguardo correm mais risco; nas áreas mais quentes, onde o transmissor é o *T. braziliensis*, a população dorme em redes, o que dificulta o acesso do vetor, determinando a prevalência mais baixa.

Em Virgem da Lapa, cidade do Vale do Jequitinhonha — região das mais pobres do Estado de Minas Gerais, foi feito em 1986 um interessante estudo da morbidade da doença de Chagas, examinando-se 2.787 pessoas, de um total de 3.400 habitantes urbanos. Os exames foram feitos pelas técnicas de imunofluorescência indireta, hemaglutinação indireta e fixação de complemento (todas em sangue colhido em papel de filtro). Foram feitos também exames clínicos, eletrocardiográfico e radiológico. Nessa cidade, há nove anos foi desenvolvida uma campanha de controle da doença através do combate ao barbeiro, com BHC e melhoria da habitação. Os resultados do estudo foram os seguintes: ausência de infecção em crianças menores de 6 anos; prevalência de 12,6% nos demais grupos etários; as mulheres apresentaram um índice de infecção ligeiramente superior aos homens. Em 255 chagásicos crônicos, as formas clínicas da doença apresentaram as seguintes freqüências: 46,3% (118) na forma indeterminada; 42,7% (109) na cardíaca; 7,5% (19) na mista (cardiopatia + megaesôfago) e nove (0,35%) na digestiva (megaesôfago).

Recentemente, numerosos trabalhos têm sido desenvolvidos procurando estabelecer uma correlação entre os perfis enzimáticos (zimodemas) e os aspectos epidemiológicos da infecção chagásica. Ao se estudar as inúmeras cepas, conseguiu-se determinar que o *T. cruzi* é constituído por populações de três tipos distintos de zimodema: 1, 2 e 3. Os zimodemas 1 e 3 são comuns no ciclo silvestre do parasito e o zimodema 2 é característico de cepas do ciclo domiciliar. Os três tipos de zimodemas são capazes de infectar o homem, mas as infecções humanas crônicas têm sido classificadas como pertencentes ao zimodema 2. Por outro lado, não se conseguiu ainda relacionar o tipo de zimodema e o aspecto clínico da doença de Chagas; assim, na Venezuela, onde existe ausência de manifestações digestivas, o

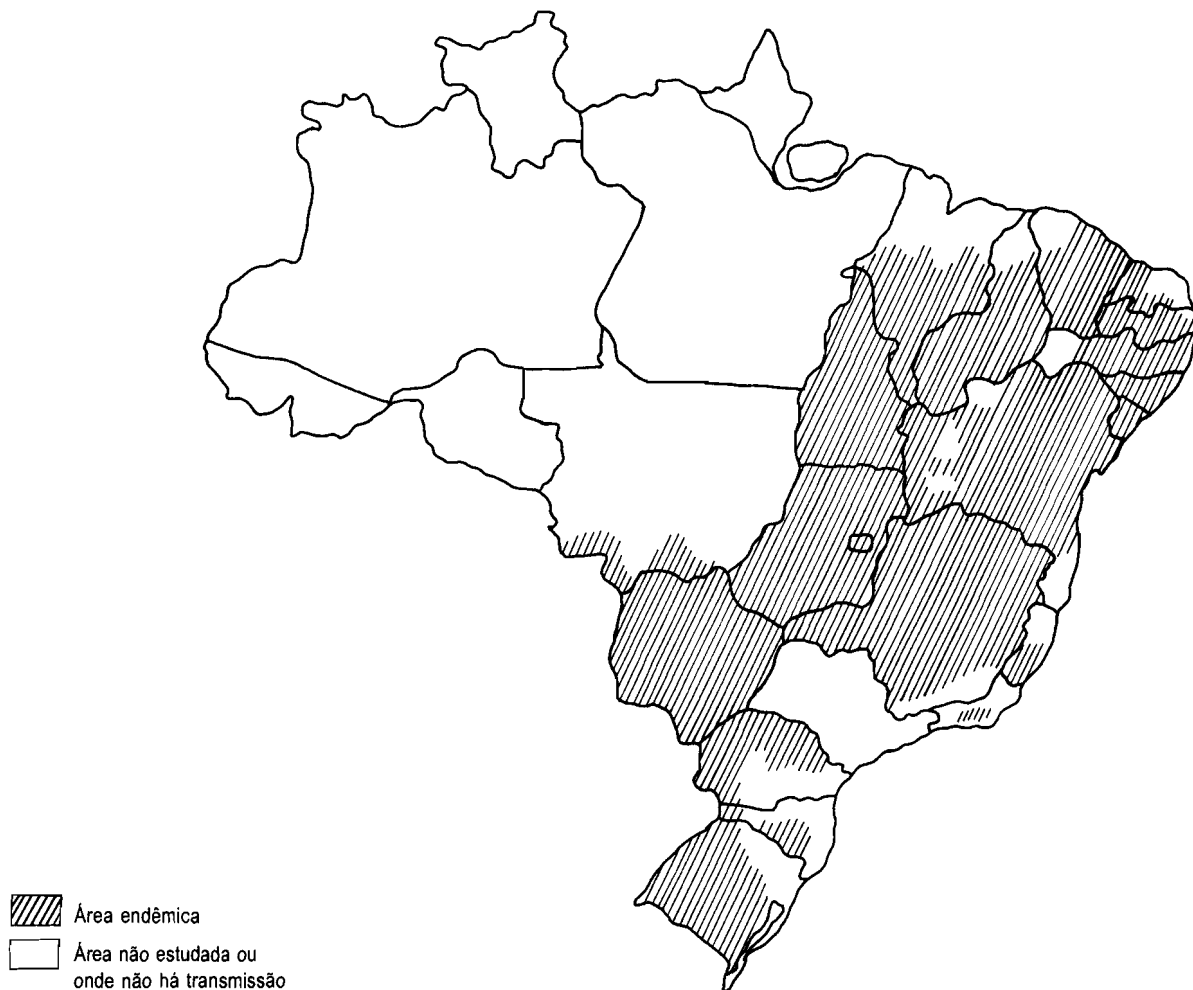



Fig. 11.21 — *Distribuição geográfica da doença de Chagas no Brasil (Fonte: Silveira, Feitosa & Borges, 1984).*

zimodema lá dominante é o 1, enquanto no Brasil, onde predominam as formas digestivas, o zimodema é o tipo 2. O estudo dos perfis enzimáticos (zimodema), portanto, é um auxiliar valioso na classificação do *T. cruzi* juntamente com estudos comportamentais do mesmo, para estudos epidemiológicos, clínicos e sistemáticos.

No Brasil, a doença de Chagas humana é encontrada nos seguintes estados: Rio Grande do Sul, parte de Santa Catarina e Paraná, São Paulo, Minas Gerais (exceto no sul de Minas), Goiás Tocantins e estados do Nordeste (Fig. 11.21). No Espírito Santo, recentemente foram diagnosticados dois caos autóctones. Na Amazônia, a doença de Chagas humana é rara (oito casos comprovados, sendo sete no Pará e um no Amapá), mas muito comum entre os animais silvestres. Entretanto, em vista das atuais modificações na ecologia da região, é possível que a doença de Chagas venha a transformar-se em problema. "Esse risco está ligado à: 1) possibilidade, talvez remota, de domiciliação de espécies silvestres; 2) possibilidade de o *Triatoma rubrofasciata*, única espécie domi-ciliária que ocorre na região, vir a desenvolver hábitos antropofílicos (por enquanto, vive em contato com morcegos e ratos); 3) importação de espécies antropofílicas de outras regiões do Brasil, pelo transporte rodoviário e posterior adaptação" (Fraiha, H., 1977). Esse quadro, entretanto, já está se modificando. Segundo Serra e cols., 1981, o que está se passando em Marabá (Pará) é o seguinte:

O babaçu (*Orbihny martiana*) é uma palmeira muito comum na região centro-norte do país (Goiás, Pará e Maranhão), sendo o ecótipo natural para vários roedores e marsupiais, bem como para o *Rhodnius prolixus*, *R. pictipes*, e *Panstrongylus lignarius*.

Em Marabá (Pará), nas áreas de colonização recente, após derrubada de matas de babaçu e construção de vilas, foram encontradas numerosas casas invadidas por triatomíneos, principalmente pelas espécies de *Rhodnius*, cuja possibilidade de domiciliação imediata é muito grande. Na ilha de São Luís, onde têm sido feito vários loteamentos novos, em áreas de babaçu, é freqüente o encontro do *R. pictipes* em residências, onde apresentam um alto índice de infecção (38,8%).

Além disso, no Território do Amapá, em exames sorológicos humanos feitos em 317 amostras ao acaso, foi constatada a presença de 1,89% de reagentes para a doença de Chagas.

Os insetos transmissores serão estudados no Capítulo 39 — Hemiptera. As principais espécies domésticas são o *Panstrongylus megistus* e o *Triatoma infestans*, e, dentre as

inúmeras espécies silvestres, a que mantém o *T. cruzi* entre os tatus é o *Panstrongylus geniculatus*.

PROFILAXIA

Conforme vimos na epidemiologia, a profilaxia da doença de Chagas está intimamente ligada à melhoria das condições de vida de nosso camponês, bem como à modificação do hábito secular de destruição da fauna e da flora. Sabemos que para se alcançar isto será necessário modificar a estrutura agrária brasileira e a educação sanitária. São metas enormes, mas reputamos as de maior relevância, pois são medidas básicas, capazes de evitar grande número de doenças e de tornar o Brasil um país forte e seguro.

Atualmente, as medidas que podem ser sugeridas são:

Melhoria das habitações rurais: freqüentemente, em algumas fazendas dá-se grande importância à construção de um estábulo novo, à aquisição de novas máquinas, etc., mas o casebre onde mora o empregado continua sendo de pau-a-pique, barro e coberto de sapé. Achamos que, com mais amor ao próximo e compreensão do valor da vida humana, esses fatos não são mais cabíveis em nossa sociedade. Nas situações em que não for possível construir casa simples, de alvenaria, aquelas que suportarem uma reforma poderiam ser rebocadas e caiadas. Não se pode perder de vista, no entanto, que a melhoria habitacional é também uma medida paliativa no que diz respeito ao controle da doença de Chagas, desde que não seja acompanhada de mudanças de comportamento do morador. Algumas experiências vêm mostrando que casas de alvenaria recém-construídas podem ser rapidamente povoadas por triatomíneos, desde que seja mantida a desorganização interna, lixo e os esconderijos necessários para alojamento dos barbeiros. Além disso, é preciso que a nova construção esteja ao alcance da população (baixo custo; utilização de matéria-prima disponível na região; repasse de tecnologia de construção) para possíveis reformas posteriores. Caso contrário, estas modificações serão feitas da mesma maneira de antes, facilitando a recolonização das casa por triatomíneos silvestres.

Tendo em vista a importância do peridomicílio na manutenção de grandes populações de triatomíneos muito próximas às moradias, a melhoria habitacional deve estender-se ainda aos seus anexos (galinheiros, chiqueiros, paióis, currais etc.), entendendo-se domicílio + peridomicílio como uma unidade epidemiológica.

Infelizmente, dentro do atual sistema, de posse da terra e do alto custo de construção (estima-se em torno de US$1.200 o preço de cada casa) é inviável qualquer programa brasileiro de melhoria da habitação rural, especialmente quando se constata que o próprio sistema de financiamento habitacional não atende às necessidades da população mesmo nas áreas urbanas mais desenvolvidas.

Importante ressaltar que programas deste tipo não podem apresentar um caráter vertical, impondo à população um padrão de casa que não respeita seus hábitos, necessidades e cultura. Lembrando Hortência de Holanda: "A morada do homem não se restringe às quatro paredes de uma casa: é onde se preparam os alimentos que se come, onde se repousa depois de um dia de trabalho, onde se fazem os filhos e onde eles crescem."

Combate ao barbeiro: conforme mostrado no Capítulo 53, existem hoje várias técnicas que podem ser aplicadas contra os insetos em geral. Com relação aos triatomíneos, o seu combate por meio de inseticidas eficientes promove a curto prazo a eliminação do principal modo de transmissão (ver Capítulo 39).

Controle do doador de sangue: sabendo-se que a transfusão sangüínea é o segundo modo de transmissão de importância epidemiológica, a sua profilaxia é feita com base nos seguintes critérios:

- seleção dos doadores por exames sorológicos (ELISA, RIFI, RHA, RFC) e exclusão dos positivos ou suspeitos;
- adição ao sangue de violeta-de-genciana ou, principalmente, o cristal-violeta na concentração de 1:4.000. Essas drogas, 24 horas após a adição, são as "únicas substâncias capazes de efetuar a quimioprofilaxia da transmissão do *T. cruzi*, por transfusão de sangue", sendo ao mesmo tempo isentas de efeitos colaterais.

Controle de transmissão congênita: embora registrada desde 1949, o controle da transmissão congênita da doença de Chagas não tem sido feita na rotina médica pelo fato de seu papel na epidemiologia da doença não estar bem determinado. A rigor, todo recém-nascido de mãe com sorologia positiva para *T. cruzi* deveria ser examinado imediatamente após o nascimento, para pesquisa de IgM anti-*T. cruzi* e, caso positivo, tratar imediatamente.

Vacinação: a vacinação da doença de Chagas ainda está em fase de estudos, com resultados grandemente contraditórios e pouco promissores. Até o presente momento, foram desenvolvidos numerosos trabalhos procurando encontrar-se uma vacina eficaz. Foram testadas vacinas com parasitos mortos por meios químicos ou físicos, com parasitos irradiados, com tripanossomatídeos monogenéticos etc., todos eles promovendo alguma proteção em camundongos. Recentemente, trabalhos feitos com glicoproteínas de superfície de epimastígotas de cultura, induziram uma boa proteção em camundongos. Por outro lado, fazendo-se ativação de macrófagos pelo BCG, conseguiu-se reduzir a parasitemia do *T. cruzi* em camundongos. Esses aspectos positivos animam os pesquisadores na busca de uma vacina, mas esta, na atual situação dos conhecimentos sobre a imunopatologia da doença de Chagas, apresenta limitações pois, sendo a tripanossomíase americana uma doença autoimune, os componentes antigênicos da vacina poderiam ser semelhantes aos componentes das células cardíacas, induzindo lesões.

Vê-se, portanto, que a profilaxia da doença de Chagas deve ser feita integrando-se vários métodos:

- melhoria da habitação, com adequada higiene e limpeza da mesma;
- combate ao triatomíneo por meio de inseticidas e outros métodos auxiliares (combate biológico etc.);
- identificação e seleção dos doadores de sangue ou esterilização do sangue pela violeta-de-genciana.

TRATAMENTO

A terapêutica da doença de Chagas continua parcialmente ineficaz, apesar dos grandes esforços que vêm sendo desenvolvidos por vários laboratórios e pesquisadores, em especial de brasileiros, argentinos, chilenos e, mais recentemente, os venezuelanos. Diversas drogas vêm sendo testadas em animais e algumas delas têm sido usadas no homem,

mas nenhuma consegue suprimir a infecção pelo *T. cruzi* e promover uma cura definitiva em todos pacientes tratados.

Além do problema da terapêutica específica, uma dificuldade enfrentada pelos pesquisadores refere-se ao critério de cura, isto é, como se pode medir com segurança que o medicamento está sendo eficaz? (Ver critério de cura).

Outro problema enfrentado refere-se a diferenças regionais de susceptibilidade do *T. cruzi* à droga, o que na verdade reflete a diversidade genética do parasito. Assim, o Nifurtimox, por exemplo, mostra-se eficiente em chagásicos crônicos na Argentina, porém é pouco eficaz em Minas Gerais. Índices de cura de 70% ou mais foram alcançados com o uso de nifurtimox e benzonidazol na fase aguda da infecção dependendo da região. Cançado e cols. alcançaram taxas de 36,5% de cura com o Benzonidazol tratando pacientes crônicos. Cepas isoladas de pacientes, reservatórios e vetores silvestres mostram-se naturalmente resistentes a drogas em condições experimentais, o que explicaria a ocorrência de falha terapêutica no tratamento de pacientes.

Um ponto, entretanto, deve ser salientado: as drogas são mais eficientes quando aplicadas em esquemas terapêuticos prolongados para manutenção de níveis duradouros e eliminação das formas sangüíneas até à exaustão das formas teciduais.

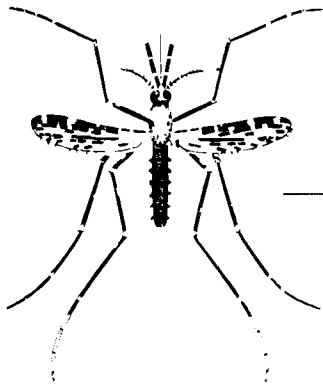
Apesar de todos esses problemas, entre as inúmeras drogas testadas, duas têm sido usadas, com cautela e acompanhamento criterioso. São o nifurtimox (Lampit) e o benzonidazol (Rochagan). Estes medicamentos são indicados especialmente nos casos agudos que tenham ocorrido por transmissão natural, por transfusão sangüínea ou acidental, reagudização por qualquer droga ou doença imunossupressora e na prevenção da transmissão por transplantes de órgãos. De toda a forma, o objetivo é, precocemente, diminuir ou eliminar a infecção, o que tem sido mais fácil durante a fase aguda ou infecção recente. Esta é a razão pela qual a OMS recomenda que as pessoas que trabalham em laboratório, sujeitas ao risco de infecção com o *T. cruzi*, façam exames sorológicos a cada seis meses detectando assim infecções recentes mais facilmente curáveis. Nos casos crônicos, apesar da pouca eficiência dos medicamentos, aconselha-se o seu emprego, principalmente em crianças ou nos acometidos com a forma indeterminada da doença ou formas cardíacas ou digestivas leves, paralisando, assim, sua evolução. Deve-se, por outro lado, esclarecer ao paciente o período prolongado de uso, as reações de toxicidade que provocam e que diminuindo a parasitemia e os ciclos endógenos haverá, pelo menos, redução da evolução da doença.

Nifurtimox — age contra as formas sangüíneas e parcialmente contra as formas teciduais. É administrado via oral, sob a forma de comprimido na dose 8 a 12mg/kg por dia, até 90 dias. Os efeitos colaterais (que aumentam com doses mais prolongadas) são anorexia, emagrecimento, náuseas, vômitos, alergia cutânea, parestesias irreversíveis, polineuropatia. Esta droga foi recentemente retirada do mercado.

Benzonidazol — possui efeitos apenas contra as formas sangüíneas. Deve ser empregado em comprimidos, por via oral, na dose de 5 a 8mg/kg por dia, durante até 60 dias. Os efeitos colaterais observados são: anorexia, perda de peso, vertigens, dermatites urticariformes, cefaléia, sonolência e dores abdominais, hiperexcitabilidade, depressão medular, polineuropatia (mais freqüente em idosos e de efeito cumulativo).

Muitos estudos têm sido conduzidos na procura de terapias alternativas para o tratamento da doença de Chagas. Alguns deles, como o uso dos derivados azólicos ou de citocinas associadas ao benzonidazol (imunoquimioterapia) em modelos experimentais, vêm se constituindo em potenciais tratamentos para a infecção.

Fig. 11.22 — *Distribuição geográfica da infecção humana pelo* Trypanosoma cruzi *nas Américas, segundo a OMS, 2000.*

Trypanosoma (Herpetosoma) rangeli 12

Edmundo Carlos Grisard
Mário Steindel

O *Trypanosoma rangeli*, descrito por Tejera em 1920, é um protozoário hemoflagelado, heteroxênico, que infecta humanos, mamíferos silvestres e domésticos nas Américas Central e do Sul. Assim como o *T. cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas, o *T. rangeli* é transmitido ao hospedeiro mamífero por triatomíneos estando fortemente associado à presença de barbeiro do gênero *Rhodnius* (Fig. 12.1). Embora o *T. rangeli* não seja considerado patogênico para o hospedeiro mamífero, este parasito é patogênico para o inseto vetor.

Apresentando uma distribuição geográfica sobreposta com a do *T. cruzi*, o *T. rangeli* já foi assinalado em sete países sul e centro-americanos, e no Brasil já foi assinalado nos Estados do Amazonas, Pará, Rondônia, Alagoas, Bahia, Minas Gerais e Santa Catarina (Fig. 12.2).

Infecções naturais pelo *T. rangeli* têm sido reportadas em várias espécies de mamíferos pertencentes a cinco diferentes Ordens. Atualmente, 15 espécies de triatomíneos pertencentes aos gêneros *Rhodnius* e *Triatoma* já foram comprovadas como vetoras do parasito em condições naturais e/ou experimentais (Tabela 12.1).

Desde os primeiros registros de infecção humana pelo *T. rangeli* nas Américas, cerca de 2.700 casos comprovados de rangeliose humana foram encontrados até a atualidade, sendo recentemente descritos os primeiros casos de rangeliose humana no Brasil, no município de Barcelos, Estado do Amazonas.

O ciclo do *T. rangeli* no hospedeiro invertebrado é bem estudado, sendo sua capacidade de escape do sistema digestivo à hemocele do inseto, o desenvolvimento na hemocele e a invasão e diferenciação nas glândulas salivares as suas principais características biológicas. No entanto, o encontro do *T. rangeli* no intestino ou na hemolinfa de triatomíneos não deve ser utilizado como critério de determinação de sua capacidade vetorial.

No hospedeiro invertebrado são encontradas formas epimastígotas e tripomastígotas longas e curtas. Na hemolinfa, formas arredondadas tipo amastígota e tripomastígotas podem ser observadas no interior de hemócitos, além de epimastígotas e tripomastígotas longos observados livres na hemolinfa. Os metatripanossomas (formas infectantes para o hospedeiro vertebrado) são encontrados no interior das glândulas salivares do vetor (Fig. 12.3). Em cultura, o *T. rangeli* apresenta um grande polimorfismo, e o significado biológico destas diferentes formas do parasito não está ainda elucidado (Fig. 12.4).

em geral transmitido por triatomíneos do gênero *Rhodnius*, as formas sangüíneas do *T. rangeli*, após serem ingeridas pelo inseto vetor, transformam-se em epimastígotas no estômago e intestino médio do vetor onde passam a se multiplicar através de divisão binária. Deste ponto, formas do parasito poderão ser encontradas nas fezes do inseto, ou atravessar o intestino do vetor e alcançar a hemocele do inseto. Esta invasão da hemocele ocorre em geral entre 20 e 40 dias após a infecção do triatomíneo, quando os parasitos passam a multiplicar-se intensamente, seja da forma livre na hemolinfa ou no interior de hemócitos.

Tabela 12.1
Infecção de Glândulas Salivares de Diferentes Espécies de Triatomíneos pelo *Trypanosoma rangeli*

Espécies	*Infecção*	
	Natural	*Experimental*
Rhodnius prolixus	X	X
R. pallescens	X	X
R. ecuadoriensis	X	X
R. dalessandroi	X	
R. pictipes	X	
R. robustus	X	X
R. neglectus		X
R. neivai		X
R. domesticus		X
Triatoma dimidiata		X
T. patagonica		X
T. protracta		X
T. infestans		X
T. vitticeps		X

Adaptado de D'Alessandro & Saraiva, 1992.

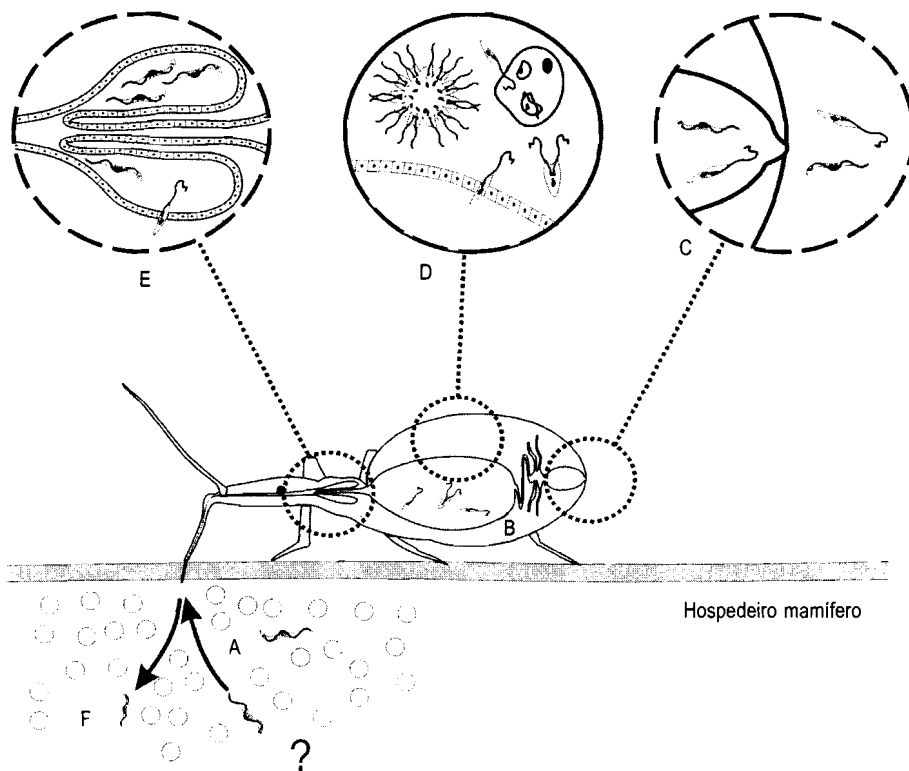



Fig. 12.1 — *Ciclo biológico do* Trypanosoma rangeli*: A) infecção do triatomíneo pela ingestão de sangue (F); B) predominância de formas tripomastígotas e epimastígotas no intestino médio; C) formas epimastígoatas que se dividem no intestino médio podem invadir a hemocele; D) divisão livre ou dentro de hemócitos; E) os metatriponossomas infectivos produzidos na luz das glândulas são injetados com a saliva durante o repasto sangüíneo.*

Não está comprovado se parasitos derivados da divisão intra-hemocitária possuem a capacidade de invadir as glândulas salivares ou mesmo de infectar novos hemócitos. Entretanto, apesar da comprovação de que parasitos derivados da divisão extracelular são capazes de invadir e multiplicar-se dentro das glândulas salivares, não é descrita a capacidade destes parasitos de infectar hemócitos. Seguindo-se o curso normal de infecção, os parasitos migram para as glândulas salivares do vetor onde inicialmente as formas epimastígotas se aderem através do flagelo e do corpo à superfície externa da glândula salivar. Após atingirem a luz das glândulas, os parasitos diferenciam-se em metatripanossomas, podendo alcançar números superiores a 500.000 parasitos/glândula (Fig. 12.3).

Diferente do *T. cruzi*, cuja transmissão ocorre exclusivamente pelas fezes de triatomíneos infectados (via contaminativa ou posterior), o *T. rangeli* é transmitido preferencialmente pela picada de triatomíneos infectados (via inoculativa ou anterior). A transmissão do *T. rangeli* através de formas presentes nas fezes é considerada possível, devendo, entretanto, ocorrer em uma freqüência muito menor do que a transmissão anterior em condições naturais.

O tripomastígota sangüíneo é a única forma evolutiva do *T. rangeli* detectável no hospedeiro vertebrado, apresentando características biológicas compatíveis com outras espécies do subgênero *Herpetosoma*. Os tripomastígotas apresentam polimorfismo, podendo ser observadas formas del-

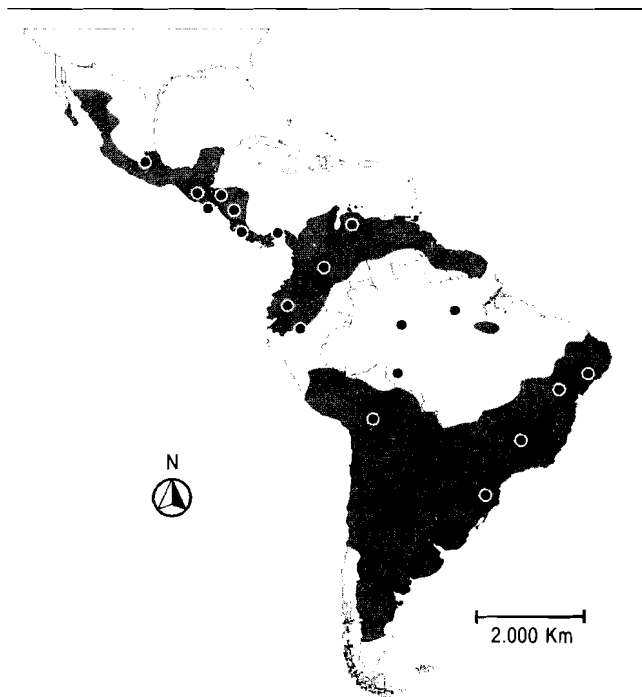



Fig. 12.2 — *Mapa das Américas Central e do Sul mostrando a sobreposição da distribuição da doença de Chagas humana até 1992 (sombreado) e os relatos da presença do* Trypanosoma rangeli *em humanos, triatomíneos ou animais silvestres(•).*

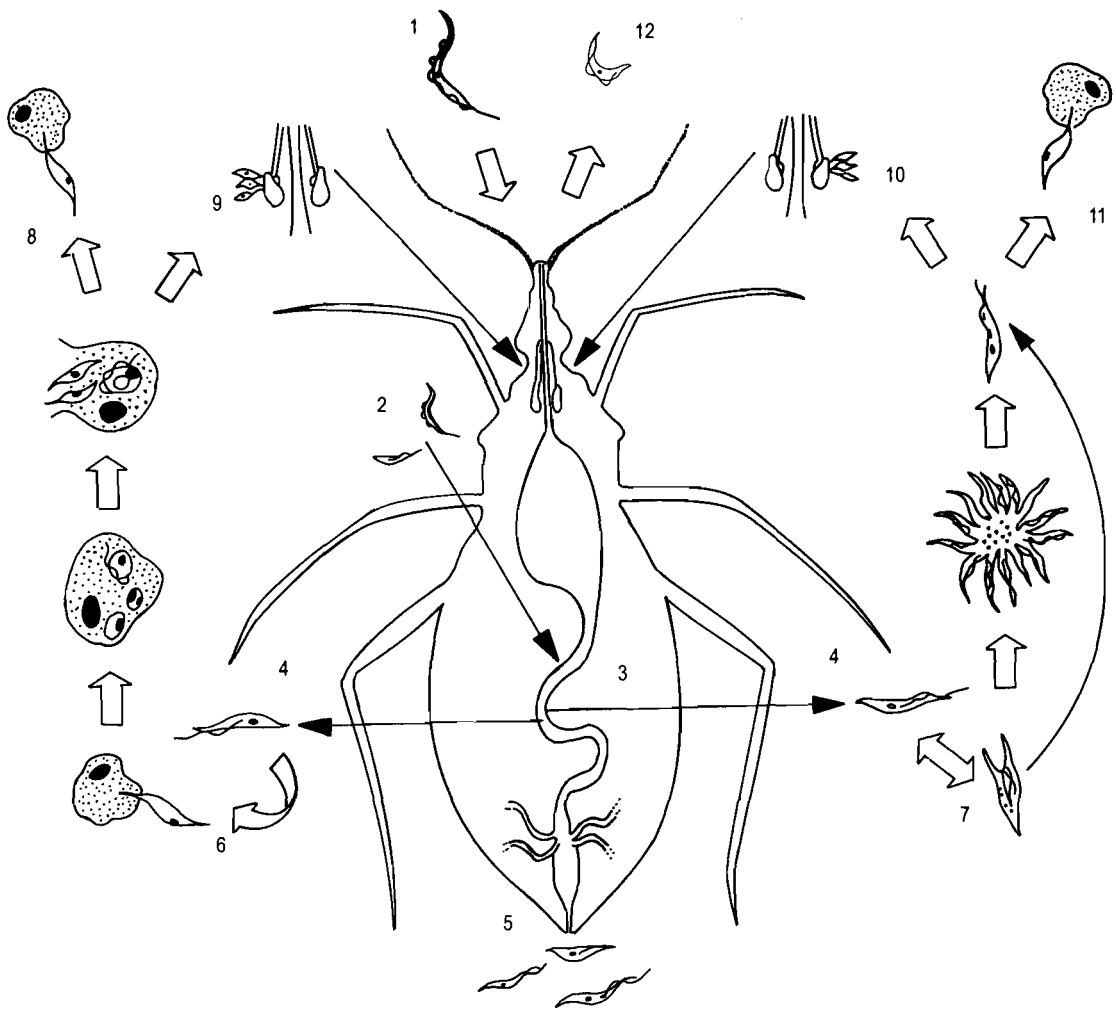



Fig. 12.3 — *Representação esquemática do ciclo do* Trypanosoma rangeli *no hospedeiro invertebrado. (1) Infecção do triatomíneo pela ingestão de formas tripomastígotas sangüíneas durante o repasto; (2) após a ingestão, as formas predominantes no intestino médio são epimastígotas e tripomastigotas; (3) formas epimastígotas escapam do intestino e alcançam a hemocele; (4) formas do parasito são usualmente encontradas na fezes; (5) na hemolinfa, epimastígotas podem invadir e multiplicar-se dentro de hemócitos; (6) ou dividir de forma livre na hemolinfa; (7) não está comprovado se parasitos derivados da divisão intra-hemocitária podem invadir as glândulas salivares; (8) ou mesmo reinfectar novos hemócitos; (9) parasitos derivados da divisão extracelular são capazes de invadir e multiplicar-se dentro das glândulas salivares; (10) também não é claro se esses parasitos são capazes de infectar hemócitos; (11) metatripanossomas, (12) produzidos na luz das glândulas salivares são injetados com a saliva durante o repasto sangüíneo. (Adaptado, com permissão, de D'Alessandro & Saraiva, 1992.)*

gadas e largas medindo de 26 a 34 µm de comprimento, incluindo o flagelo. A membrana ondulante é bem desenvolvida, estando o núcleo localizado na metade anterior do corpo e o cinetoplasto pequeno e puntiforme apresenta localização subterminal (Fig. 12.5).

No hospedeiro vertebrado, o ciclo do *T. rangeli* é pouco conhecido, e os dados da literatura a este respeito são divergentes e controversos. Sabe-se que a infecção ocorre através da inoculação dos metatripanossomas pelo vetor na corrente circulatória do hospedeiro durante o repasto sangüíneo. Cerca de 24 horas após a infecção, tripomastígotas já podem ser visualizados na corrente sangüínea do mamífero. Em geral, na primeira semana de infecção, observa-se um discreto aumento no número de parasitos circulantes que, a partir da segunda semana, vai decrescendo e, usualmente após o 15º dia de infecção, a parasitemia torna-se submicroscópica. Após a fase aguda, os parasitos somente podem ser detectados através de métodos indiretos, como a hemocultura e o xenodiagnóstico.

Estudos experimentais, em diferentes espécies de hospedeiros vertebrados, mostraram que a infecção persiste por períodos de até três anos. Estudos histopatológicos em diferentes modelos experimentais mostraram ausência de forma intracelulares do parasito. Além disso, estudos da interação *in vitro* do *T. rangeli* com diferentes linhagens celulares mostram que o parasito é capaz de infectar, mas não de reproduzir-se intracelularmente.

A diferenciação específica entre o *T. cruzi* e o *T. rangeli* apresenta grande importância prática. Mesmo não sendo patogênico ao hospedeiro vertebrado, a infecção humana pelo *T. rangeli* induz uma resposta imune que apresenta rea-

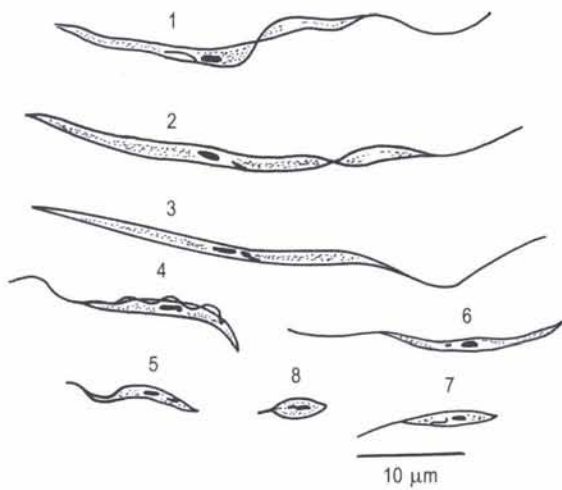



Fig. 12.4 — *Morfologia do* Trypanosoma rangeli *em cultura: 1 = tripomastigota longo; 2 e 3 = epimastigotas longos; 4 e 5 = tripomastigotas curtos; 6, 7 e 8 = epimastigotas curtos.*

tividade cruzada com o *T. cruzi*, representando uma barreira ao diagnóstico sorológico da doença de Chagas humana em áreas onde estes parasitos coexistem.

Desta forma, o diagnóstico parasitológico do *T. rangeli* no mamífero pode ser feito através de xenodiagnóstico, especialmente utilizando triatomíneos do gênero *Rhodnius*, e/ou através de hemocultura em meios como LIT (*Liver Infusion Tryptose)* ou ágar-sangue + LIT. Entretanto, esses métodos são pouco eficientes devido às baixas para-sitemias determinadas por este parasito em seus possíveis hospedeiros e ao elevado polimorfismo de formas de cultura do *T. rangeli* (Fig. 12.4). O método clássico de identificação de *T. rangeli* em triatomíneos baseia-se no encontro de formas típicas do parasito na hemolinfa e nas glândulas salivares e sua transmissão ao mamífero pela picada, cabendo lembrar que esta não é uma característica compartilhada por todas as cepas do parasito nem por todas as espécies de triatomíneos.

A utilização de técnicas de biologia molecular, como a PCR e hibridização, tem apresentado excelentes resultados na detecção e caracterização de cepas do *T. rangeli*, bem como tem permitido o diagnóstico diferencial entre o *T. rangeli* e o *T. cruzi* em ambos os hospedeiros vertebrado e invertebrado. Além de apresentarem uma elevada sensibilidade e especificidade na detecção da presença do parasito, a possibilidade de associação dessas técnicas com o seqüenciamento de DNA tem permitido a análise de genes ou de seqüências específicas tando do DNA cinetoplástico (kDNA) como de genes nucleares do parasito visando elucidar aspectos adaptativos e/ou evolutivos.

Em áreas onde o *T. cruzi* e o *T. rangeli* estão presentes, o sorodiagnóstico é problemático, uma vez que esses dois parasitos apresentam uma alta similaridade antigênica. Desta forma, os testes sorológicos atualmente disponíveis (ELISA e imunofluorescência), utilizando antígenos totais, não são capazes de distinguir a infecção entre esses dois agentes. Estudos recentes de caracterização antigênica de cada um desses parasitos têm auxiliado sobremaneira na identificação de antígenos espécie-específicos, melhorando assim a sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos.

Assim como para o *T. cruzi*, deve-se considerar ainda a variabilidade intra-específica do *T. rangeli*. A análise de parâmetros biológicos, bioquímicos, imunológicos e moleculares revelou uma acentuada variabilidade genotípica e fenotípica entre as diferentes cepas de *T. rangeli* isoladas de hospedeiros e regiões geográficas

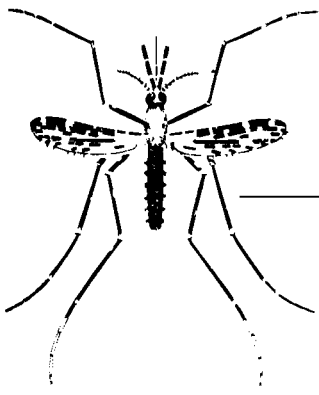
Fig. 12.5 — *Aspectos do* T. rangeli*: A) forma tripomastigota sangüínea observada em camundongos experimentalmente infectados; B) forma epimastigota em hemolinfa de* B. prolixus.

distintas. Esses resultados mostram a existência de pelo menos dois grupos distintos de parasitos: um formado pelas cepas de *T. rangeli* do sul do Brasil e outro compreendendo as amostras provenientes da Venezuela, Colômbia e de Honduras.

TRYPANOSOMA GAMBIENSE DUTTON, 1902

É o agente da doença do sono. As formas tripomastígotas são encontradas no sangue periférico no início da infecção; alguns dias após, são vistos nos linfonodos e no sistema nervoso central. No homem (e animais de laboratório), multiplicam-se por divisão binária no sangue e líquido cefalorraquidiano; no inseto transmissor — *Glossina palpalis* (tsé-tsé) — multiplicam-se por divisão binária (tripo e epimastígota) no proventrículo da mosca. A transmissão é feita pela picada. Algumas drogas, como a pentamidina e lomidina, possuem boa ação curativa e profilática. É encontrado somente na África.

TRYPANOSOMA RHODESIENSE STEPHENS E FANTHAM, 1910

É um tripanossoma também agente da doença do sono, de evolução rápida e fulminante. A transmissão, multiplicação e distribuição geográfica são semelhantes à espécie anterior.

Trichomonas

13

Geraldo Attílio De Carli
Tiana Tasca

INTRODUÇÃO

As espécies incluídas neste capítulo são membros da família Trichomonadidae, da subfamília Trichomonadinae, da ordem Trichomonadida, da classe Zoomastigophorea, e do filo Sarcomastigophora. As quatro espécies encontradas no homem são *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas tenax*, *Trichomonas hominis* e *Trichomitus fecalis*.

A espécie *T. vaginalis*, patogênica, foi descrita pela primeira vez em 1836, por Donné, que a isolou de uma mulher com vaginite. Em 1894, Marchand e, independentemente, Miura (1894) e Dock (1896), observaram este flagelado na uretrite de um homem. O *T. tenax*, não-patogênico, vive na cavidade bucal humana e também de chipanzés e macacos. O *T. hominis*, não-patogênico, habita o trato intestinal humano. O *T. fecalis* foi encontrado em um único paciente, não existindo certeza se o homem seria seu hospedeiro primário.

TRICHOMONAS VAGINALIS

MORFOLOGIA

O *Trichomonas vaginalis* é uma célula polimorfa, tanto no hospedeiro natural como em meios de cultura. Os espécimes vivos são elipsóides ou ovais e algumas vezes esféricos. O protozoário é muito plástico, tendo a capacidade de formar pseudópodes, os quais são usados para capturar os alimentos e se fixar em partículas sólidas. Em preparações fixadas e coradas, ele é tipicamente elipsóide, piriforme ou oval, medindo em média 9,7µm de comprimento (variando entre 4,5 e 19mm) por 7,0µm de largura (variando entre 2,5 e 12,5µm). Os organismos vivos são um terço maiores.

Como todos os tricomonadídeos, não possui a forma cística, somente a trofozoítica. A forma é variável, tanto nas preparações a fresco e como nas coradas. As condições físico-químicas (por exemplo, pH, temperatura, tensão de oxigênio e força iônica) afetam o aspecto dos tricomonas; entretanto, a forma tende a se tornar uniforme entre os flagelados que crescem nos meios de cultura do que entre aqueles observados na secreção vaginal e na urina. Esta espécie possui quatro flagelos anteriores livres, desiguais em tamanho e se originam no complexo granular basal anterior, também chamado de complexo citossomal. A membrana ondulante e a costa nascem no complexo granular basal. A margem livre da membrana consiste em um filamento acessório fixado ao flagelo recorrente. A extremidade posterior da costa é usualmente encoberta pelo segmento terminal da membrana ondulante. O axóstilo é uma estrutura rígida e hialina que se projeta através do centro do organismo, prolongando-se até a extremidade posterior e conecta-se anteriormente a uma pequena estrutura em forma de crescente, a pelta. O aparelho parabasal consiste num corpo em forma de "V", associado a dois filamentos parabasais, ao longo dos quais se dispõe o aparelho de Golgi composto por vesículas paralelas achatadas. O blefaroplasto está situado antes do axóstilo, sobre o qual se inserem os flagelos, e coordena os seus movimentos. O núcleo é elipsóide próximo à extremidade anterior, com uma dupla membrana nuclear e freqüentemente apresenta um pequeno nucléolo. O retículo endoplasmático está presente ao redor da membrana nuclear. Esse protozoário é desprovido de mitocôndrias, mas apresenta grânulos densos paraxostilares ou hidrogenossomos, dispostos em fileiras (Fig. 13.1).

BIOLOGIA

Local da Infecção

O *T. vaginalis* habita o trato genitourinário do homem e da mulher, onde produz a infecção e não sobrevive fora do sistema urogenital.

Reprodução

A multiplicação, como em todos os tricomonadídeos, se dá por divisão binária longitudinal, e a divisão nuclear é do tipo criptopleuromitótica, sendo o cariótipo constituído por seis cromossomos. Contrariando o que ocorre na maioria dos protozoários, não há formação de cistos. No entanto, muitos autores têm descrito estruturas arredondadas, imó-

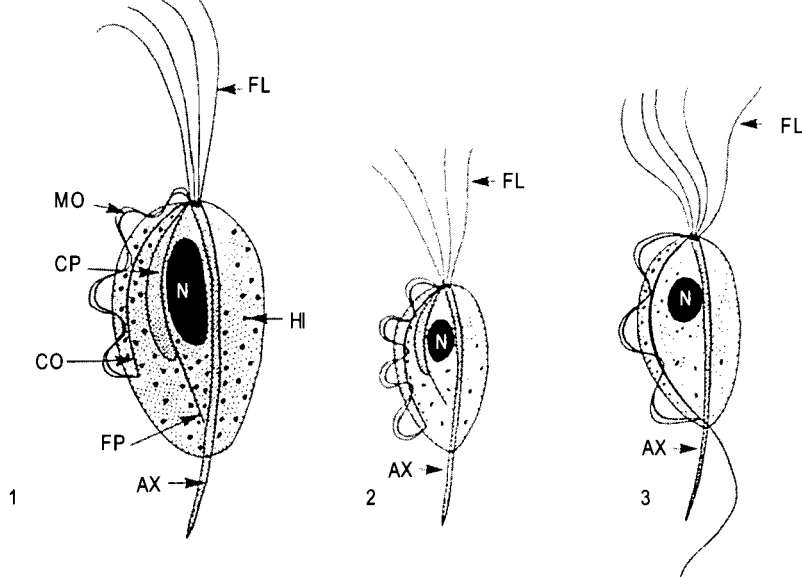



Fig. 13.1 — *Tricomonas humanos. 1 =* Trichomonas vaginalis*; 2 =* Trichomonas tenax*; 3 =* Trichomonas hominis*. FA = Flagelo anterior livre; MO = Membrana ondulante; CP = Corpo parabasal e aparato de Golgi (são vistos juntos); CO = Costa; N = Núcleo; FP = Filamento parabasal; AX = Axóstilo; H = Hidrogenossomos; (Adaptada de Heinz Mehlhorn editor. Parasitology in Focus. Facts and Trends. Berlin: Springer-Verlang; 1988.*

veis, aparentemente com os flagelos internalizados, como pseudocistos ou mesmo formas degenerativas.

Fisiologia

O *T. vaginalis* é um organismo anaeróbio facultativo. Cresce perfeitamente bem na ausência de oxigênio, em meios de cultura com faixa de pH compreendida entre 5 e 7,5 e em temperaturas entre 20 e 40°C. Como fonte de energia, o flagelado utiliza glicose, frutose, maltose, glicogênio e amido. Alguns carboidratos, como a sacarose e a manose, não são utilizados. Numerosas enzimas são identificadas no parasito, particularmente as enzimas glicolíticas, permitindo a utilização de glicídeos pela via d'Embden-Meyerhof ou pela via das pentoses. O ciclo de Krebs é incompleto e o protozoário não contém citocromo. Sendo desprovido de mitocôndrias, o parasito possui grânulos densos, os hidrogenossomos, portadores da piruvato ferredoxina-oxidorredutase (PFOR), enzima capaz de transformar o piruvato em acetato e de liberar adenosina-trifosfato (ATP) e hidrogênio molecular (H_2). O *T. vaginalis* é capaz de manter em reserva o glicogênio. Ele pode realizar a síntese de um certo número de aminoácidos, possuindo uma fraca atividade de transaminação.

Transmissão

É incontestável que a tricomoníase é uma doença venérea. O *T. vaginalis* é transmitido através da relação sexual e pode sobreviver por mais de uma semana sob o prepúcio do homem sadio, após o coito com a mulher infectada. O homem é o vetor da doença; com a ejaculação, os tricomonas presentes na mucosa da uretra são levados à vagina pelo esperma. Atualmente, admite-se que a transmissão não-sexual é rara. A tricomoníase neonatal em meninas é adquirida durante o parto.

Patologia

O *T. vaginalis* tem se destacado como um dos principais patógenos do trato urogenital humano e está associado a sérias complicações de saúde. Publicações recentes mostraram que *T. vaginalis* promove a transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV); é causa de baixo peso, bem como de nascimento prematuro; predispõe mulheres a doença inflamatória pélvica atípica, câncer cervical e infertilidade.

Problemas relacionados com a gravidez: estudos têm relatado associação entre tricomoníase e ruptura prematura de membrana, parto prematuro, baixo peso de recém-nascido em grávidas com ruptura espontânea de membrana, baixo peso ao nascer associado a parto prematuro, endometrite pós-parto, natimorto e morte neonatal. A resposta inflamatória gerada pela infecção por *T. vaginalis* pode conduzir direta ou indiretamente a alterações na membrana fetal ou decídua.

Problemas relacionados com a fertilidade: o risco de infertilidade é quase duas vezes maior em mulheres com história de tricomoníase comparado com as que nunca tiveram tal infecção. O *T. vaginalis* está relacionado com doença inflamatória pélvica pois infecta o trato urinário superior, causando resposta inflamatória que destrói a estrutura tubária e danifica as células ciliadas da mucosa tubária, inibindo a passagem de espermatozóides ou óvulos através da tuba uterina. Mulheres com mais de um episódio de tricomoníase têm maior risco de infertilidade do que aquelas que tiveram um único episódio.

Transmissão do HIV: a infecção por *T. vaginalis* tipicamente faz surgir uma agressiva resposta imune celular local com inflamação do epitélio vaginal e exocérvice em mulheres e da uretra em homens. Essa resposta inflamatória induz uma grande infiltração de leucócitos, incluindo células-alvo do HIV, como linfócitos TCD4+ e macrófagos, aos quais o HIV pode se ligar e ganhar acesso. Além disso, o *T. vaginalis* freqüentemente causa pontos hemorrágicos na mucosa, permitindo o acesso direto do vírus para a corrente sangüínea. Desse modo, há um aumento na porta de entrada para o vírus em indivíduos HIV-negativos. Similarmente, em uma pessoa infectada pelo HIV, os pontos hemorrágicos e a inflamação podem aumentar os níveis de vírus nos fluidos corporais e o número de linfócitos e macrófagos infectados pelo HIV presentes na região genital. Isso resulta em aumento de vírus livres e ligados aos leucócitos, expandindo a porta de saída do HIV. Deste modo, há uma probabilidade oito vezes maior de exposição e transmissão de parceiro sexual não-infectado. Além disso, um aumento da carga viral na secreção uretral tem sido documentado em indivíduos com tricomoníase. Um aumento na secreção de citocinas (interleucinas 1, 6, 8 e 10), conhecidas por aumentar a suscetibilidade ao HIV, está sendo agora demonstrado durante a tricomoníase. O *T. vaginalis* têm a capacidade de degradar o inibidor de protease leucocitária secretória, um produto conhecido por bloquear o ataque do HIV às células, podendo esse fenômeno também promover a transmissão do vírus. Em adição, muitos pacientes são assintomáticos e, mantendo-se sexualmente ativos, propagam ainda mais a infecção. Essas descobertas sugerem que o diagnóstico e o tratamento para a infecção por *T. vaginalis* em homens e mulheres podem reduzir significativamente a transmissão do HIV.

Mecanismos da Patogênese: o estabelecimento de *T. vaginalis* na vagina inicia com o aumento do pH, já que o pH normal da vagina é ácido (3,8-4,5) e o organismo cresce em pH maior que 5. A elevação do pH vaginal na tricomoníase é evidente, com uma redução concomitante de *Lactobacillus acidophilus* e um aumento na proporção de bactérias anaeróbias. Um contato inicial entre *T. vaginalis* e leucócitos resulta em formação de pseudópodes, internalização e degradação das células imunes nos vacúolos fagocíticos do parasito. A interação entre *T. vaginalis* com seu hospedeiro é um processo complexo, no qual estão envolvidos componentes associados à superfície celular do parasito e células epiteliais do hospedeiro e também componentes solúveis encontrados nas secreções vaginal e uretral. A aderência e a citotoxicidade exercidas pelo parasito sobre as células do hospedeiro podem ser ditadas pelos fatores de virulência, como adesinas, cisteína-proteinases, integrinas, *cell-detaching factor* (CDF) e glicosidases. Embora os mecanismos contato-dependentes tenham um papel significativo na patogênese da tricomoníase, mecanismos contato-independentes estão também envolvidos, já que produtos secretados pelo parasito, como glicosidases e CDF, em meios de cultura, têm se mostrado altamente tóxicos a células epiteliais. Outra classe de moléculas implicada na adesão de *T. vaginalis* é representada pelas cisteína-proteinases, que são citotóxicas e hemolíticas e apresentam capacidade de degradar IgG, IgM e IgA presentes na vagina. A expressão dos genes que codificam as proteinases e as adesinas é modulada por fatores externos relacionados com hospedeiro, como os níveis de cálcio e ferro.

Enquanto o número de organismos na vagina diminui durante a menstruação, os fatores de virulência mediados pelo ferro contribuem para a exacerbação dos sintomas nesse período. O ferro contribui para a resistência de *T. vaginalis* ao complemento por regular a expressão de cisteína proteinases, que degradam a porção C3 do complemento depositada sobre a superfície do organismo. Além disso, o *T. vaginalis* pode se auto-revestir de proteínas plasmáticas do hospedeiro. Esse revestimento não permite que o sistema imune reconheça o parasito como estranho.

Sintomas e Sinais

O *T. vaginalis* apresenta alta especificidade de localização, sendo capaz de produzir infecção somente no trato urogenital humano, pois não se instala na cavidade bucal ou no intestino.

Mulher

O espectro clínico da tricomoníase varia da forma assintomática ao estado agudo. Estudos clínicos e experimentais da infecção determinaram que o período de incubação varia de três a 20 dias. O *T. vaginalis* infecta principalmente o epitélio do trato genital. Nas mulheres adultas, a exocérvice é suscetível ao ataque do protozoário, mas raramente os organismos são encontrados na endocérvice. Esse flagelado não causa corrimento endocervical purulento. Poderá ser observada uma secreção cervical mucopurulenta em infecções genitais associadas a *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis* ou herpes simples. A tricomoníase provoca uma vaginite que se caracteriza por um corrimento vaginal fluido abundante de cor amarelo-esverdeada, bolhoso, de odor fétido, mais freqüentemente no período pós-menstrual. O processo infeccioso é acompanhado de prurido ou irritação vulvovaginal de intensidade variável e dores no baixo ventre. A mulher apresenta dor e dificuldade para as relações sexuais (dispareunia de intróito), desconforto nos genitais externos, dor ao urinar (disúria) e freqüência miccional (poliúria). A vagina e a cérvice podem ser edematosas e eritematosas, com erosão e pontos hemorrágicos na parede cervical, conhecida como *colpitis macularis* ou cérvice com aspecto de morango. A tricomoníase é mais sintomática durante a gravidez ou entre mulheres que tomam medicamento anticoncepcional oral.

Homem

A tricomoníase no homem é comumente assintomática ou apresenta-se como uma uretrite com fluxo leitoso ou purulento e uma leve sensação de prurido na uretra. Pela manhã, antes da passagem da urina, pode ser observado um corrimento claro, viscoso e pouco abundante, com desconforto ao urinar (ardência miccional) e por vezes hiperemia do meato uretral. Durante o dia, a secreção é escassa. O parasito desenvolve-se melhor no trato urogenital do homem, em que o glicogênio é mais abundante. Nos portadores assintomáticos, o parasito permanece na uretra e talvez na próstata. As seguintes complicações são atribuídas a esse organismo: prostatite, balanopostite e cistite. Esse protozoário pode se localizar ainda na bexiga e vesícula seminal.

Imunologia

O estudo imunológico da tricomoníase urogenital foi possível quando o parasito pôde ser cultivado *in vitro*. A presença de anticorpos locais e sistêmicos é freqüentemente revelada na espécie humana, apesar de não ter sido ainda comprovada a existência da imunidade adquirida contra a tricomoníase humana. A presença de anticorpos protetores foi constatada em camundongos imunizados com soro humano de pacientes infectados, e desafiados com *T. vaginalis*. Como acontece no homem, essa proteção tende a desaparecer após aproximadamente seis meses.

As imunoglobulinas antitricomonas da classe IgG foram encontradas no soro de 90% das mulheres com vaginites. Pelos métodos turbimétricos e de radioimunoensaio, anticorpos da classe IgA antitricomonas foram mostrados na secreção vaginal de mulheres infectadas. Através da imunofluorescência indireta, foi mostrada a existência de IgG antitricomonas na secreção vaginal de 70% das mulheres infectadas por esse flagelado, a IgA em 8% dos casos e a IgM em todas as doentes. Após o tratamento, a IgG permanece estável, a IgA diminui ligeiramente e a IgM passa a ser encontrada em somente 20% das pacientes infectadas. Não foi possível evidenciar anticorpos nas vias urogenitais de homens portadores de *T. vaginalis*.

No aspecto celular, estudos *in vitro* indicaram que os neutrófilos polimorfonucleares e os monócitos são citotóxicos ao *T. vaginalis* em condições aeróbicas. Esse experimento dificilmente pode levar a uma correlação com os achados clínicos, pois nas vaginites produzidas por tricomonas, os polimorfonucleares são abundantes, mas o processo citotóxico não se realiza, talvez devido ao meio anaeróbico da vagina ou a uma deficiência de componentes moduladores da resposta imunológica inata. Os processos de hipersensibilidade imediata e tardia foram observados através de reações cutâneas, e a hipersensibilidade tipo I tende a ser inespecífica a certos antígenos, enquanto a hipersensibilidade tipo IV mostra-se mais específica. Conjugando os resultados dessas provas *in vivo* e *in vitro* para o diagnóstico da tricomoníase conclui-se que os dados encontrados são muito variáveis e discutíveis. Isso em parte é devido à variabilidade antigênica do parasito e a sua capacidade de evadir o sistema imune do hospedeiro.

Diagnóstico

Apesar da doença e o protozoário terem sido descritos em 1836, por Donné, o diagnóstico clínico e laboratorial da tricomoníase, especialmente no homem, continua apresentando inúmeras dificuldades.

Clínico

O diagnóstico da tricomoníase não pode ter como base somente a apresentação clínica, pois a infecção poderia ser confundida com outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), visto que o clássico achado da cérvice com aspecto de morango é observado somente em 2% das pacientes e o corrimento espumoso somente em 20% das mulheres infectadas. Se a clínica fosse utilizada isoladamente para o diagnóstico, 88% das mulheres infectadas não seriam diagnosticadas e 29% das não infectadas seriam falsamente indicadas como tendo infecção. A investigação laboratorial é necessária e essencial para o diagnóstico da tricomoníase, uma vez que leva ao tratamento apropriado e facilita o controle da propagação da infecção.

Laboratorial

Colheita da Amostra

Homem: Para que os procedimentos de diagnóstico tenham sucesso, os homens deverão comparecer ao local da colheita pela manhã, sem terem urinado no dia e sem terem tomado nenhum medicamento tricomonicida há 15 dias. O material uretral é colhido com uma alça de platina ou com *swab* de algodão não-absorvente ou de poliéster. O organismo é mais facilmente encontrado no sêmen do que na urina ou em esfregaços uretrais. Uma amostra fresca poderá ser obtida pela masturbação em um recipiente limpo e estéril. Também deve ser examinado o sedimento centrifugado (600g por 5 min) dos primeiros 20ml da urina matinal. A secreção prostática e o material subprepucial são coletados com um *swab* molhado em solução salina isotônica (0,15M) tépida.

Mulher: As mulheres não deverão realizar a higiene vaginal durante um período de 18 a 24 horas anterior à colheita do material, e não devem ter feito uso de medicamentos tricomonicidas, tanto vaginais (geléias e cremes) como orais, há 15 dias. A vagina é o local mais facilmente infectado e os tricomonas são mais abundantes durante os primeiros dias após a menstruação. O material é usualmente coletado na vagina com *swab* de algodão não-absorvente ou de poliéster, com o auxílio de um espéculo não-lubrificado.

Preservação da Amostra

O *T. vaginalis* é suscetível à desidratação e às mudanças do potencial de óxido-redução. O material colhido de pacientes que não for examinado em preparações a fresco, imediatamente após a colheita ou inoculado em meios de cultura, deverá ser preservado em líquidos ou em meios de transporte. A solução salina isotônica (0,15M) glicosada a 0,2% pode ser usada como líquido de transporte e mantém os tricomonas viáveis durante várias horas à temperatura de 37°C. Os meios de transporte de Stuart (1956) e de Amies (1967) (Capítulo 57 — Meios de Cultura) modificados mantêm os organismos por um período de 24 horas. A solução do fixador álcool polivinílico (fixador APV) mantém os microrganismos preservados sem que haja alterações na sua morfologia, estando assim preparados para serem corados pelos métodos de Leishman, Giemsa, e pela hematoxilina-férrica, segundo Heidenhain.

Exame Microscópico

O exame microscópico convencional de preparações a fresco e de esfregaços fixados e corados, com os métodos de cultivo, são os procedimentos laboratoriais mais comumente empregados no diagnóstico da tricomoníase urogenital. Apesar do exame microscópico direto do líquido prostático e do sedimento urinário não apresentar problemas na sua observação, a densidade dos leucócitos polimorfo-

nucleares e as células epiteliais do exsudato vaginal, tendem a dificultar e obscurecer a pesquisa do protozoário, principalmente a visualização dos movimentos dos flagelos. O diagnóstico da tricomoníase, tradicionalmente, depende da observação microscópica do protozoário móvel, através do exame direto de esfregaços a fresco com auxílio da microscopia de campo claro e/ou de campo escuro e/ou de contraste de fase, bem como pela microscopia de esfregaços fixados e corados. Quando este estudo apresentar resultado negativo, deve ser complementado pelo exame de cultivo.

Exame Direto a Fresco

Preparações não-coradas: a microscopia da secreção vaginal ou cervical dos exsudatos uretrais e do líquido prostático diluídos em solução salina isotônica (O,15M) tépida é o exame de rotina usual para a identificação do flagelado. O protozoário perde a sua motilidade característica quando as preparações permanecem em temperatura ambiente fria, tornando-se necessário uma observação microscópica rápida. As duchas vaginais baixam consideravelmente a sensibilidade dos esfregaços microscópicos a fresco, não ocorrendo o mesmo com os procedimentos de cultivo.

Preparações coradas: com o objetivo de aumentar a sensibilidade do exame microscópico direto, vários corantes são adicionados às montagens salinas. Apesar dos tricomonas não se corarem com safranina, verde-de-malaquita, azul-demetileno e com azul-cresil-brilhante, os elementos celulares tomam os corantes e contrastam com os organismos vivos não-corados; somente os flagelados mortos são corados intensamente.

Preparações fixadas e coradas: devido às limitações do exame microscópico direto, uma variedade de métodos de coloração têm sido indicados para o diagóstico do *T. vaginalis* no homem e na mulher. Os principais são: alaranjado de acridina, Giemsa, Leishman, Diff-Quik, Fontana, ácido periódico de Schiff, imunoperoxidase e hematoxilina férrica, segundo Heidenhain.

Exame após Cultivo

Muitos meios de cultura líquidos ou semi-sólidos têm sido descritos para o isolamento e manutenção axênica do *T vaginalis*. Depois que foi possível cultivar amostras de tricomonas pela adição de penicilina e estreptomicina aos meios, o diagnóstico, o isolamento e a manutenção dos tricomonas tornaram-se fácil e as culturas puderam ser padronizadas, facilitando o diagnóstico laboratorial da tricomoníase e o controle dos resultados da terapêutica. Os principais meios de cultura usados são: o de Johnson & Trussell, 1943 (CPLM), o de Kupferberg, Johnson & Sprince, 1948 (STS) e o de Diamond, 1957 (TYM) (Capítulo 57 — Meios de Cultura).

Imunológico

O imunodiagnóstico através de reações de aglutinação, métodos de imunofluorescência (direta e indireta) e técnicas imunoenzimáticas (ELISA) têm contribuído para aumentar o índice de certeza do resultado. Essas técnicas não substituem os exames parasitológicos (microscópio e cultura), mas podem completá-los, quando negativos. Os métodos imunológicos têm significado maior naqueles casos de pacientes assintomáticos, permitindo uma triagem adequada com a possibilidade de um tratamento precoce e uma diminuição do risco da transmissão. Os testes imunológicos não são rotineramente usados no diagnóstico dessa protozoose.

EPIDEMIOLOGIA

A tricomoníase é a DST não-viral mais comum no mundo, com 170 milhões de casos novos ocorrendo anualmente. A incidência da infecção depende de vários fatores incluindo idade, atividade sexual, número de parceiros sexuais, outras DSTs, fase do ciclo menstrual, técnicas de diagnóstico e condições socioeconômicas. A prevalência é alta entre os grupos de nível socioeconômico baixo, entre as pacientes de clínicas ginecológicas, pré-natais e em serviços de doenças sexualmente transmitidas. A perpetuação do protozoário parasito depende da sobrevivência no hospedeiro humano. O organismo, não tendo a forma cística, é suscetível à dessecação e às altas temperaturas, mas pode viver, surpreendentemente, fora de seu hábitat por algumas horas sob altas condições de umidade. O *T. vaginalis* pode viver durante três horas na urina coletada e seis horas no sêmen ejaculado.

Embora *T. vaginalis* seja transmitido por relação sexual, certas circunstâncias levam à crença de que, teoricamente, uma via não-venérea pode existir, explicando a tricomoníase em meninas, incluindo recém-nascidas, assim como em mulheres virgens. No recém-nascido, a tricomoníase pode ocorrer durante a passagem pelo canal de parto, em conseqüência da infecção materna, quando a mãe não toma medidas profiláticas contra a parasitose durante a gestação ou quando ainda não iniciou o tratamento por não apresentar sintomas. Aproximadamente 5% dos neonatos podem adquirir a tricomoníase verticalmente de suas mães infectadas. Na ocasião do parto, o epitélio escamoso da vagina da recémnascida sofre ação de estrógenos maternos e pode permitir a colonização do parasito. Entretanto, esse efeito hormonal desaparece em poucas semanas após o parto, tornando o trato genital relativamente resistente à invasão do *T. vaginalis*. Desta forma, os bebês teriam condições de eliminar espontaneamente o parasito. Pode não ser necessário tratar a tricomoníase levemente sintomática nas três primeiras semanas de vida porque a infecção é autolimitada.

A tricomoníase é incomum na infância (de 1 a 10 anos de idade), já que as condições vaginais (baixo pH) não favorecem o desenvolvimento da parasitose. Portanto, quando encontrada na criança, deve ser cuidadosamente pesquisada, averiguando-se as possibilidades tanto de abuso sexual quanto de outras fontes de infecção, que não sexual. Entretanto, na pré-adolescência e adolescência (dos 10 aos 18 anos de idade), a tricomoníase tem maior possibilidade de ser resultante de transmissão sexual. Além disso, a adolescência, especialmente, é caracterizada por alta atividade estrogênica, que acompanha mudanças anatômicas e fisiológicas dos órgãos genitais, incluindo um aumento do pH vaginal, que promove um ambiente suscetível ao estabelecimento do *T. vaginalis*.

A taxa de prevalência da infecção em homens é pouco conhecida, mas provavelmente é 50% a 60% menor que em mulheres. A tricomoníase parece ser autolimitada em muitos

homens, possivelmente devido a uma ação tricomonicida de secreções prostáticas ou à eliminação mecânica dos protozoários que se localizam na uretra, durante a micção. Os resultados dos estudos sobre a prevalência de *T. vaginalis* em homens são variados. Alguns autores relatam que a freqüência da tricomoníase em homens é relacionada com a freqüência de uretrites inespecíficas; 10% a 20% desses homens estão infectados por *T. vaginalis.* Uma incidência de 20 a 30% de infecções por tricomonas foi encontrada em homens cujas parceiras sexuais eram mulheres portadoras do protozoário flagelado. Uma correlação positiva existe entre a presença desse parasito no trato urogenital masculino e infertilidade; em torno de 10% de homens estéreis são infectados por *T. vaginalis.*

Profilaxia

Incontestavelmente, o mecanismo de contágio da tricomoníase é a relação sexual, portanto o controle da mesma é constituído das mesmas medidas preventivas que são tomadas no combate às outras DSTs. Na abordagem dos pacientes com DST são essenciais dados sobre a data do último contato sexual, número de parceiros, hábitos e preferências sexuais, uso recente de antibióticos, métodos anticoncepcionais e história pregressa desse tipo de doença. Convém salientar que a presença de uma DST é fator de risco para outra. Preconizam-se estratégias de prevenção às DSTs, como: 1) prática do sexo seguro, que inclui aconselhamentos que auxiliam a população a fazer as escolhas sexuais mais apropriadas para a redução do risco de contaminação com os agentes infecciosos; 2) uso de preservativos; 3) abstinência de contatos sexuais com pessoas infectadas e 4) limitação das complicações patológicas mediante a administração de um tratamento imediato e eficaz, tanto para os casos sintomáticos como para os assintomáticos, ou seja, tratamento simultâneo para parceiros sexuais, mesmo que a doença tenha sido diagnosticada em apenas um dos membros do casal.

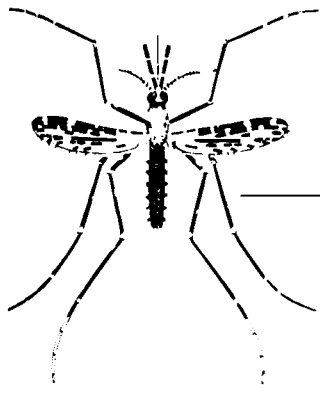
Tratamento

O *T. vaginalis* foi descrito pela primeira vez em 1836, entretanto, o parasito ficou conhecido como causa de vaginites somente em 1916, e 50 anos se passaram, antes que uma substância ativa eficiente fosse sintetizada para o tratamento dessa infecção. Em 1954, pela triagem de vários antibióticos, antimaláricos e amebicidas foi descoberta a azomicina (2-nitroimidazol). Através da manipulação da estrutura química da azomicina, foi sintetizado o metronidazol [1-(2-hidroxietil)-metil-5-nitroimidazol], um fármaco efetivo contra as infecções pelo tricomonas do trato genitourinário. O *T. vaginalis* não é sensível aos antibióticos e atualmente existe uma emergente ameaça de cepas resistentes ao metronidazol. Os fármacos usados são o metronidazol (Flagyl), tinidazol (Fasigyn), ornidazol (Tiberal), nimorazol (Nagoxin), carnidazol e secnidazol. Em gestantes esses medicamentos não devem ser usados via oral, somente pela aplicação local de cremes, geléias ou óvulos.

Trichomonas tenax

O *Trichomonas tenax* é um protozoário flagelado não-patogênico, com ampla distribuição geográfica, habitando a cavidade bucal do homem. O trofozoíto é elipsóide, ovóide ou piriforme, medindo 4 a 16µm por 2 a 15µm. A estrutura desse parasito é semelhante ao *T. vaginalis*, apresentando quatro flagelos anteriores (Fig. 13.1). O *T. tenax* não sobrevive no estômago e não pode ser estabelecido na vagina. Não é conhecida a forma cística no seu ciclo biológico. A transmissão é direta através da saliva. A transmissão também se dá também através de escovas de dentes, e de alimentos que foram previamente provados pela mães. Apesar dessa espécie ser considerada não-patogênica, pesquisadores da Europa oriental relataram infecções respiratórias e abcessos toráxicos, atribuídas a esse protozoário. A prevalência varia de 0% a 25%, dependendo diretamente da higiene oral. O diagnóstico é realizado pela pesquisa do organismo no tártaro dos dentes, na goma de mascar ou nas criptas das tonsilas.

Trichomonas hominis

A espécie *Trichomonas hominis* é um protozoário flagelado, considerado não-patogênico, apesar de ser encontrado em fezes diarréicas. Apresenta ampla distribuição geográfica e parece apresentar uma maior prevalência nas regiões tropicais e subtropicais do mundo. Como todos os tricomonadídeos, não tem a forma cística. Os trofozoítos habitam o intestino grosso (ceco e cólon) da espécie humana. O corpo é piriforme, medindo 8 a 20µm por 3 a 14µm. Essa espécie possui cinco flagelos anteriores, em um arranjo "4+1", mas alguns organismos podem apresentar quatro e outros, três flagelos. Os quatro flagelos anteriores estão agrupados entre si; o quinto está separado e direcionado para a extremidade posterior. O sexto flagelo ocorre ao longo da membrana ondulante, exteriorizando-se na porção posterior do protozoário como um flagelo livre. A membrana ondulante corre ao longo de toda a célula. Estão presentes nesse organismo o filamento acessório, a costa, o blefaroplasto e a pelta. O núcleo é arredondado (Fig. 13.1). A multiplicação faz-se por divisão binária longitudinal. Nos espécimes frescos, principalmente nas fezes não-formadas, a motilidade do flagelado é visível. Os movimentos dos flagelos e da membrana ondulante e a presença do axóstilo são observados nas preparações a fresco, quando as amostras fecais são emulsificadas em solução salina isotônica (0,15M) tépida. Esses flagelados são dificilmente corados e podem ser omitidos nas colorações permanentes, especialmente nas colorações tênues. O *T. hominis*, devido à vasta flora bacteriana intestinal, pode apresentar dificuldades no estabelecimento direto de culturas axênicas. Esse organismo multiplica-se no meio de Diamond (TYM), suplementado com soro de cavalo inativado (56°-30 min) em pH ajustado em 7,0. Visto que a transmissão dessa espécie intestinal ocorre através dos alimentos e da água contaminada com fezes (rota fecal-oral), ela depende, primariamente, dos costumes de higiene e dos hábitos de alimentação dos hospedeiros humanos. Na verdade, os costumes e os hábitos prevalentes entre as populações dos países em desenvolvimento em áreas tropicais e subtropicais do globo, associadas ao calor e às condições climáticas úmidas, são freqüentemente favoráveis para a transmissão desse flagelado intestinal. O *T. hominis* não se instala na vagina, hábitat natural do *T. vaginalis*. Alguns autores afirmam que a maior prevalência é entre crianças, de 2 a 6 anos de idade, e entre os internos de asilos.

Giardia

14

Maria Inês Terra Leme Sogayar
Semíramis Guimarães

INTRODUÇÃO

O gênero *Giardia* inclui flagelados parasitos do intestino delgado de mamíferos, aves, répteis e anfíbios, tendo sido, possivelmente, o primeiro protozoário intestinal humano a ser conhecido. A primeira descrição do trofozoíto tem sido atribuída a Anton van Leeuwenhoek (1681), que notou "animalúnculos móveis" em suas próprias fezes, porém foi Lambl, em 1859, quem o descreveu mais detalhadamente. O gênero foi criado por Kunstler (1882) ao observar um flagelado presente no intestino de girinos de anfíbios anuros. *Giardia* e giardíase têm sido extensivamente estudadas e, apesar dos esforços, várias questões fundamentais ainda continuam sem respostas. A própria taxonomia ainda é controversa, e a determinação das espécies de *Giardia* tem sido feita considerando-se o hospedeiro de origem e características morfológicas. Segundo alguns autores, considerar o hospedeiro de origem não constitui um critério válido, uma vez que, pela análise de DNA, espécies de *Giardia* de diferentes hospedeiros apresentam-se idênticas, enquanto aquelas de um mesmo hospedeiro podem ser marcantemente diferentes. Muitos autores utilizando critérios morfológicos, principalmente o aspecto do corpo mediano, propuseram a existência de pelo menos três espécies de *Giardia*: *Giardia duodenalis* que infecta vários mamíferos, inclusive humanos, aves e répteis; *Giardia muris* que infecta roedores, aves e répteis e *Giardia agilis* que infecta anfíbios. A partir de estudos empregando microscopia eletrônica, duas outras espécies foram propostas: *Giardia psittaci* e *Giardia ardeae*, descritas em periquitos e garças azuis, respectivamente. Recentemente, aliando informações obtidas em estudos de microscopia eletrônica e de análise do RNA, foi proposta a existência da espécie *Giardia microti*, encontrada em roedores conhecidos como rato almiscarado e camundongo-do-campo. A dificuldade em se determinar precisamente as espécies de *Giardia* isoladas de diferentes hospedeiros tem sido um fator limitante para o estabelecimento do potencial zoonótico da giardíase e para esclarecer a possibilidade da existência de animais que possam participar como reservatórios de *Giardia*. As denominações *Giardia lamblia*, *Giardia duodenalis* e *Giardia intestinalis* têm sido empregadas como sinonímia, particularmente para isolados de origem humana. O desenvolvimento do cultivo axênico de *Giardia lamblia*, isto é, o estabelecimento e o crescimento do parasito em meios de cultura isentos de outros organismos, tem possibilitado estudos mais aprofundados dessa espécie, reconhecida, atualmente, como um dos principais parasitos humanos, principalmente, nos países em desenvolvimento. Nessas áreas, a giardíase é uma das causas mais comuns de diarréia entre crianças, que em conseqüência da infecção, muitas vezes, apresentam problemas de má nutrição e retardo no desenvolvimento. Além disso, nos países desenvolvidos, *Giardia* é o parasito intestinal mais comumente encontrado nos humanos.

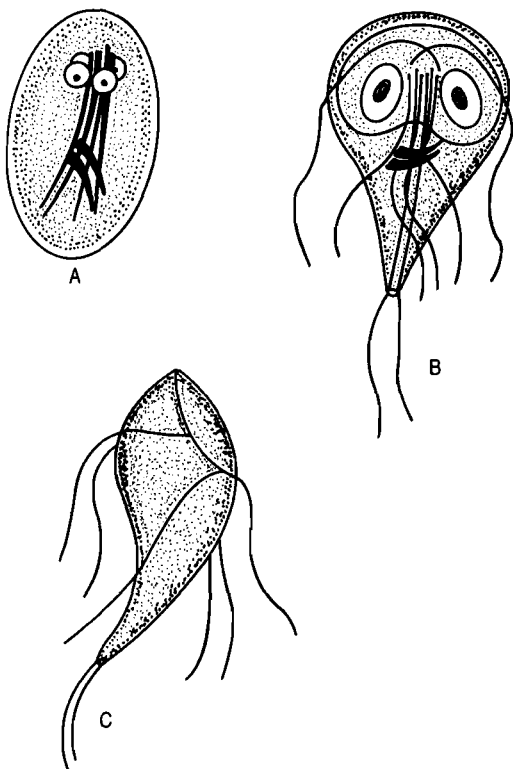
MORFOLOGIA

Giardia apresenta duas formas evolutivas: o trofozoíto e o cisto. O trofozoíto tem formato de pêra, com simetria bilateral e mede 20μm de comprimento por 10μm de largura. A face dorsal é lisa e convexa, enquanto a face ventral é côncava, apresentando uma estrutura semelhante a uma ventosa, que é conhecida por várias denominações: disco ventral, adesivo ou suctorial. Abaixo do disco, ainda na parte ventral, é observada a presença de uma ou duas formações paralelas, em forma de vírgula, conhecidas como corpos medianos. No interior do trofozoíto, e localizados na sua parte frontal, são encontrados dois núcleos. O trofozoíto possui ainda quatro pares de flagelos que se originam de blefaroplastos ou corpos basais situados nos pólos anteriores dos dois núcleos, a saber: um par de flagelos anteriores, um par de flagelos ventrais, um par de flagelos posteriores e um par de flagelos caudais. O cisto é oval ou elipsóide, medindo cerca de 12μm de comprimento por 8μm de largura. O cisto, quando corado, pode mostrar uma delicada membrana destacada do citoplasma. No seu interior encontram-se dois ou quatro núcleos, um número variável de fibrilas (axonemas de flagelos) e os corpos escuros com forma de meia-lua e situados no pólo oposto aos núcleos. Estes últimos, geralmente, são confundidos pelos autores com os corpos medianos. A microscopia eletrônica trouxe novas informações sobre as estruturas e a possível função das várias organelas do trofozoíto e do cisto. O disco ventral é

uma estrutura complexa formada de microtúbulos e microfilamentos. Os numerosos microtúbulos se dispõem paralelamente e em espiral, formando uma espécie de prato adjacente à membrana plasmática ventral do trofozoíto. Em volta do disco adesivo, observa-se um fino lábio citoplasmático, denominado franja ventrolateral. O disco tem sido considerado uma importante estrutura para a adesão do parasito à mucosa, por meio da combinação de forças mecânicas e hidrodinâmicas. Uma das hipóteses que explicava a adesão dos trofozoítos sobre as microvilosidades da mucosa era de que os batimentos dos flagelos ventrais seriam responsáveis pelo aparecimento de uma força de pressão negativa abaixo do disco, provocando sua adesão, que seria auxiliada pela franja ventrolateral. A observação da presença de proteínas contráteis no disco ventral sugeriu outra hipótese alternativa ou auxiliar para explicar tal adesão: essas proteínas estariam envolvidas na modulação da forma e do diâmetro do disco que, através de movimentos de contração e descontração, permitiria a adesão e o desprendimento dos trofozoítos na mucosa. O corpo mediano contêm microtúbulos e proteínas contráteis, e sua função não está bem estabelecida. Abaixo da membrana citoplasmática do trofozoíto existem numerosos vacúolos que, acredita-se, tenham papel na pinocitose de partículas alimentares. No citoplasma do trofozoíto observamos, ainda, a presença de retículo endoplasmático, ribossomas, aparelho de Golgi e vacúolos de glicogênio. Não se observa, entretanto, mitocôndria. No cisto, todas as estruturas descritas são vistas, embora de forma desorganizada. As estruturas em forma de meia-lua e escuras, observadas em microscopia óptica e confundidas com o corpo mediano, provavelmente, são primórdios do disco suctorial (Figs. 14.1 e 14.2).

Fig. 14.1 — Giardia lamblia. *A) cisto tetranucleado; B) trofozoíto (face ventral); C) trofozoíto (face lateral).*

CICLO BIOLÓGICO

G. lamblia é um parasito monoxeno de ciclo biológico direto. A via normal de infecção do homem é a ingestão de cistos. Embora tenha sido demonstrado, experimentalmente, que infecções em animais se iniciem com trofozoítos, não há evidências de que este seja um importante modo de transmissão para o homem. Em voluntários humanos, verificou-se que um pequeno número de cistos (de 10 a 100) é suficiente para produzir infecção. Após a ingestão do cisto, o desencistamento é iniciado no meio ácido do estômago e completado no duodeno e jejuno, onde ocorre a colonização do intestino delgado pelos trofozoítos. Os trofozoítos se multiplicam por divisão binária longitudinal: após a nucleotomia (divisão nuclear) e duplicação das organelas, ocorre a plasmotomia (divisão do citoplasma), resultando assim dois trofozoítos binucleados. O ciclo se completa pelo encistamento do parasito e sua eliminação para o meio exterior. Tal processo pode se iniciar no baixo íleo, mas o ceco é considerado o principal sítio de encistamento. Não se sabe se os estímulos que conduzem ao encistamento ocorrem dentro ou fora do parasito. Entre as hipóteses sugeridas, tem-se a influência do pH intestinal, o estímulo de sais biliares e o destacamento do trofozoíto da mucosa. Este último parece ser o gatilho que provocaria tal mudança e tem sido sugerido que a resposta imune local seja responsável pelo destacamento do trofozoíto e seu conseqüente encistamento. Ao redor do trofozoíto é secretada pelo parasito uma membrana cística resistente, que tem quitina na sua composição. Dentro do cisto ocorre nucleotomia, podendo ele apresentar-se então com quatro núcleos. Atualmente, os processos de desencistamento e encistamento podem ser induzidos *in vitro*, permitindo a obtenção do ciclo completo do parasito em laboratório. Não se têm informações se todos os cistos são infectantes e se há necessidade de algum tempo no meio exterior para se tornarem infectantes. Os cistos são resistentes e, em condições favoráveis de temperatura e umidade, podem sobreviver, pelo menos, dois meses no meio ambiente Quando o trânsito intestinal está acelerado, é possivel encontrar trofozoítos nas fezes.

TRANSMISSÃO

Como já dissemos, a via normal de infecção do homem é a ingestão de cistos maduros, que podem ser transmitidos por um dos seguintes mecanismos: ingestão de águas superficiais sem tratamento ou deficientemente tratadas (apenas cloro); alimentos contaminados (verduras cruas e frutas mal lavadas); esses alimentos também podem ser contaminados por cistos veiculados por moscas e baratas; de pessoa a pessoa, por meio das mãos contaminadas, em locais de aglomeração humana (creches, orfanatos etc.); de pessoa a pessoa entre membros de uma família ou em creches, quando se tem algum indivíduo infectado; através de contatos homossexuais e por contato com animais domésticos infectados com *Giardia* de morfologia semelhante à humana. Este último mecanismo ainda é discutível, apesar de a OMS considerar a giardíase uma zoonose.

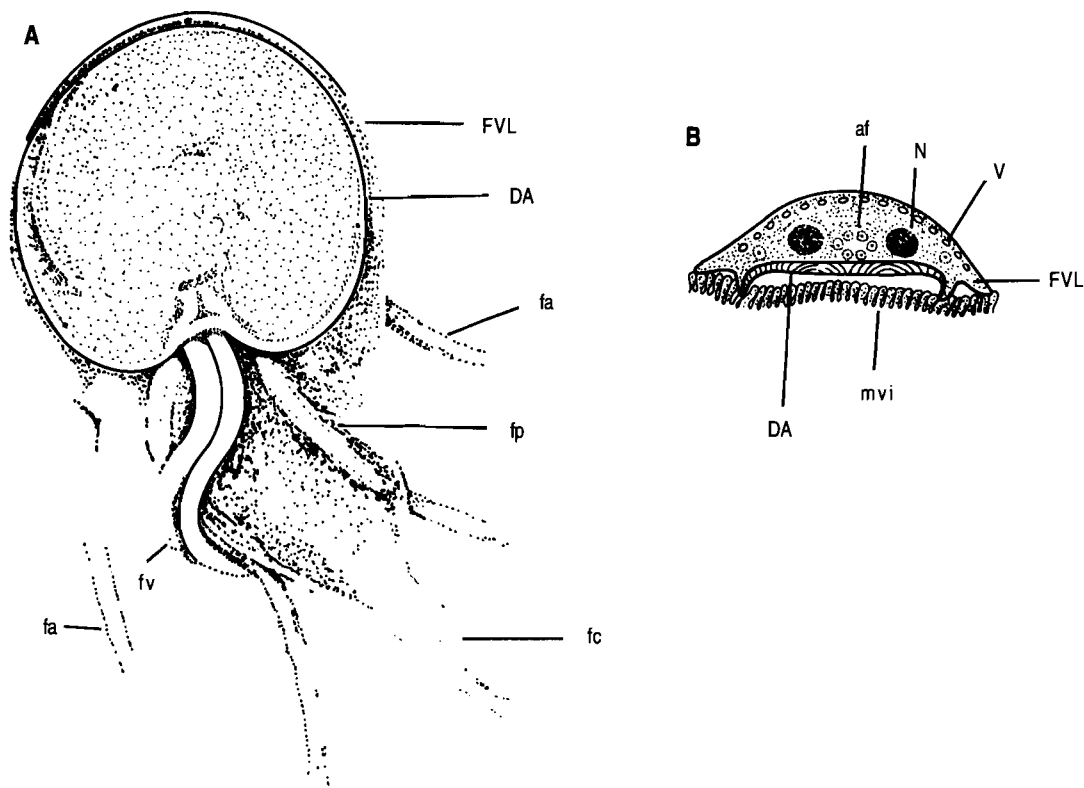



Fig. 14.2 — *A) Face ventral do trofozoíto de* Giardia lamblia *(esquema idealizado visto por microscopia de varredura). DA, disco adesivo; FVL, franja ventrolateral; fa, par de flagelos anteriores; fp, flagelos posteriores; fv, flagelos ventrais; fc, flagelos caudais. B) Ultra-estrutura do trofozoíto de* Giardia lamblia *(esquemática) aderida à mucosa intestinal. DA, disco adesivo; FVL, franja ventrolateral; N, núcleos; V, vacúolos; af, axonemas de flagelos; mvi, microvilosidades intestinais.*

IMUNIDADE

Observações epidemiológicas, clínicas e experimentais têm demonstrado evidências de desenvolvimento de imunidade protetora na giardíase. Contudo, relativamente pouco ainda é sabido sobre como o hospedeiro responde à infecção por *Giardia* e como o parasita sobrevive aos mecanismos de defesa do hospedeiro. Apesar de uma imunidade protetora ainda não ter sido demonstrada de forma conclusiva nas infecções humanas por *Giardia*, o desenvolvimento de resposta imune tem sido sugerido a partir de evidências, como: (1) a natureza autolimitante da infecção; (2) a detecção de anticorpos específicos anti-*Giardia* nos soros de indivíduos infectados; (3) a participação de monócitos citotóxicos na modulação da resposta imune; (4) a maior suscetibilidade de indivíduos imunocomprometidos à infecção, principalmente os que apresentam hipogamaglobulinemia; (5) a menor suscetibilidade dos indivíduos de áreas endêmicas à infecção, quando comparados com os visitantes; (6) a ocorrência de infecção crônica em modelos animais atímicos ou tratados com drogas que deprimem a resposta humoral. Anticorpos IgG, IgM e IgA anti-*Giardia* têm sido detectados no soro de indivíduos com giardíase, em diferentes regiões do mundo. Além dos anticorpos circulantes, estudos têm relacionado a participação de IgA secretória na imunidade local a nível de mucosa intestinal. A função exata da IgA na resposta imune local ainda não é bem conhecida, mas evidências sugerem que este anticorpo diminua a capacidade de adesão dos trofozoítos à superfície das células do epitélio intestinal. O aumento da freqüência de giardíase em indivíduos com alterações na imunidade humoral, particularmente nas deficiências de IgA e IgG, sugere que estas imunoglobulinas participem da eliminação de *Giardia*.

Somente nos últimos anos, tem sido dada maior atenção à participação dos mecanismos imunes celulares na giardíase, embora esta resposta tenha sido muito mais estudada na giardíase em camundongos do que na infecção humana. Algumas observações em experimentos com modelos animais sugerem a participação de mecanismos T-dependentes: (1) estudos com camundongos atímicos, infectados com *Giardia*, demonstraram que apenas aqueles capazes de desenvolver resposta linfoproliferativa, evoluíram para a cura e (2) a ocorrência de aumento na relação de linfócitos T auxiliares/supressores na lâmina própria do jejuno em camundongos durante a fase de cura. Além disso, tem-se observado a capacidade de monócitos, macrófagos e granulócitos em participar da destruição de trofozoítos, em reações de citotoxicidade anticorpo-dependentes (ADCC). A defesa do organismo se daria, portanto, em dois níveis: após o desencistamento, trofozoítos na luz intestinal tornam-se aderentes ao epitélio e podem invadir a mucosa quando encontram os macrófagos que são espontaneamente citotóxicos para os parasitos. Neste nível, a defesa, que pode ser aumentada pelas linfocinas (produzidas por linfócitos T), é

suficiente para destruir os parasitos na maioria dos indivíduos. Se os trofozoítos escapam dessa resposta, outras células (granulócitos) irão interagir com os trofozoítos, na presença de anticorpo anti-*Giardia* (IgG). Este mecanismo parece ser muito importante em infecções prolongadas.

O desenvolvimento de resposta imune para o controle da infecção por *Giardia* pode estar associado ao reconhecimento de antígenos relevantes do parasita. Desta forma, muitos antígenos têm sido identificados e caracterizados, principalmente, entre as proteínas de superfície dos trofozoítos. O conhecimento desses antígenos tem revelado diferenças antigênicas entre cepas de *Giardia*, que podem estar relacionadas com a patogenicidade do parasita.

SINTOMATOLOGIA

A giardíase apresenta um espectro clínico diverso, que varia desde indivíduos assintomáticos até pacientes sintomáticos que podem apresentar um quadro de diarréia aguda e autolimitante, ou um quadro de diarréia persistente, com evidência de má-absorção e perda de peso, que muitas vezes não responde ao tratamento específico, mesmo em indivíduos imunocompetentes. Aparentemente, essa variabilidade é multifatorial, e tem sido atribuída a fatores associados ao parasito (cepa, número de cistos ingeridos) e ao hospedeiro (resposta imune, estado nutricional, pH do suco gástrico, associação com a microbita intestinal). Em alguns casos há evidências marcantes de que uma determinada cepa de *Giardia* pode apresentar maior potencial de causar doença. A maioria das infecções é assintomática e ocorre tanto em adultos quanto em crianças, que muitas vezes podem eliminar cistos nas fezes por um período de até seis meses (portadores assintomáticos). Entre alguns pacientes que desenvolvem sintomas, a giardíase pode apresentar-se sob forma aguda. Geralmente, em indivíduos não-imunes, isto é, na primoinfecção, a ingestão de um elevado número de cistos é capaz de provocar diarréia do tipo aquosa, explosiva, de odor fétido, acompanhada de gases com distensão e dores abdominais. Muco e sangue aparecem raramente nas fezes. Essa forma aguda dura poucos dias e seus sintomas iniciais podem ser confundidos com aqueles das diarréias dos tipos viral e bacteriano. Essa forma é muito comum entre viajantes originários de áreas de baixa endemicidade que visitam áreas endêmicas. Apesar da infecção ser autolimitante na maioria dos indivíduos sadios, 30 a 50% podem desenvolver diarréia crônica acompanhada de esteatorréia, perda de peso e problemas de má-absorção. As principais complicações da giardíase crônica estão associadas à má absorção de gordura e de nutrientes, como vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K), vitamina B_{12}, ferro, xilose e lactose. Essas deficiências nutricionais raramente produzem danos sérios nos adultos, contudo em crianças, podem ter efeitos graves.

PATOGENIA

Os mecanismos pelos quais a *Giardia* causa diarréia e má absorção intestinal não são bem conhecidos. Quando se examinam biópsias intestinais de indivíduos infectados através de microscopia óptica, observa-se que podem ocorrer mudanças na arquitetura da mucosa. Ela pode se apresentar completamente normal ou com atrofia parcial ou total das vilosidades. Mesmo que a mucosa se apresente morfologicamente normal, tem-se detectado lesões nas microvilosidades das células intestinais, através da microscopia eletrônica. O grau de alteração morfológica da mucosa parece estar relacionado com o grau de disfunção da mucosa, como pode ser verificada pelos testes clínicos de absorção intestinal. O mecanismo pelo qual a mucosa intestinal é lesada não é bem conhecido. Empregando microscopia eletrônica, observa-se que os trofozoítos de *Giardia* aderidos ao epitélio intestinal podem romper e distorcer as microvilosidades do lado que o disco adesivo entra em contato com a membrana da célula. Além disso, há evidências sugerindo que o parasita produz, e possivelmente libera, substâncias citopáticas na luz intestinal. Na verdade, *Giardia* contém várias proteases, algumas delas capazes de agir sobre as glicoproteínas da superfície das células epiteliais e romper a integridade da membrana. Entretanto, a explicação mais plausível para a alteração morfológica e funcional do epitélio intestinal é dada pelos processos inflamatórios aí desencadeados pelo parasito, devido à reação imune do hospedeiro. Tem sido observado, tanto no homem como em animais infectados, um aumento de linfócitos intra-epiteliais antes mesmo de aparecer alteração das vilosidades. Por outro lado, verifica-se uma correlação entre a intensidade da infiltração linfocitária e a intensidade da má absorção. O parasito entra em contato com macrófagos que ativam os linfócitos T que, por sua vez, ativam os linfócitos B que produzem IgA e IgE. A IgE se liga aos mastócitos, presentes na superfície da mucosa intestinal, provocando a degranulação dessas células e a liberação de várias substâncias, entre elas a histamina. Desta forma, é desencadeada uma reação anafilática local (reação de hipersensibilidade), que provoca edema da mucosa e contração de seus músculos lisos, levando a um aumento da motilidade do intestino, o que poderia explicar o aumento da renovação dos enterócitos. As vilosidades ficam assim repletas de células imaturas (deficientes em enzimas) levando a problemas de má absorção e, conseqüentemente, à diarréia. Por outro lado, os mastócitos também liberam fatores ativadores de eosinófilos e neutrófilos, que agem mais tardiamente, provocando um aumento dessas células no local da reação, dando origem a uma reação inflamatória local, que pode ocasionar a lesão das células epiteliais.

Além dos aspectos associados às alterações morfológicas do intestino, outros fatores têm sido aventados para explicar o aparecimento de diarréia e má absorção em alguns indivíduos, como, por exemplo, o atapetamento da mucosa por um grande numero de trofozoítos impedindo a absorção de alimentos. Mesmo que tal fato ocorresse, como os trofozoítos se localizam mais na base das vilosidades, junto às criptas, ainda permaneceria livre uma área intestinal extensa por onde se daria a absorção. Atualmente, tem-se verificado que as prostaglandinas podem estar implicadas na gênese de algumas síndromes diarréicas. Durante a infecção por *Giardia,* os mastócitos por ela ativados também liberam prostaglandinas. Por outro lado, os trofozoítos podem ativar monócitos que também liberam essas substâncias. As prostaglandinas agem diretamente sobre a motilidade intestinal ou através da estimulação da adenilciclase da mucosa, provocando o aparecimento de diarréia. Além disso, existem evidências de que, em algumas situações, a giardíase sintomática possa estar associada ao crescimento de bactérias aeróbicas e/ou anaeróbicas na porção proximal do intestino delgado.

Apesar dos vários estudos desenvolvidos, não há uma única explicação para a diarréia e a má absorção características nas infecções por *Giardia*. Na verdade, todo o processo parece ser multifatorial, envolvendo fatores associados às alterações da mucosa, bem como fatores do próprio ambiente intestinal. Além disso, são fortes as evidências de que cepas de *Giardia* geneticamente diferentes possam variar quanto à habilidade de produzir mudanças morfológicas no intestino e interferir no transporte de fluidos e eletrólitos.

DIAGNÓSTICO

Clínico

Em crianças de oito meses a 10-12 anos, a sintomatologia mais indicativa de giardíase é diarréia com esteatorréia, irritabilidade, insônia, náuseas e vômitos, perda de apetite (acompanhada ou não de emagrecimento) e dor abdominal. Apesar desses sintomas serem bastante característicos, é conveniente a comprovação por exames laboratoriais.

Laboratorial

Parasitológico

Para confirmar a suspeita clínica, deve-se fazer o exame de fezes nos pacientes para a identificação de cistos ou trofozoítos nas fezes. Os cistos são encontrados nas fezes da maioria dos indivíduos com giardíase, enquanto o encontro de trofozoítos é menos freqüente, e está, geralmente, associado às infecções sintomáticas. Com isto, a observação do aspecto e consistência das fezes fornece informações sobre a forma evolutiva a ser pesquisada, uma vez que em fezes formadas e fezes diarréicas predominam cistos e trofozoítos, respectivamente.

Fezes Formadas

Cistos podem ser detectados em preparações a fresco pelo método direto; contudo, os métodos de escolha são os de concentração, principalmente, o método de flutuação pelo sulfato de zinco (método de Faust e cols.). Preparações com cistos podem ser coradas com Tricômio ou com Hematoxilina Férrica.

Fezes Diarréicas

Como nas fezes diarréicas encontram-se trofozoítos, recomenda-se colher o material no laboratório, e examiná-lo imediatamente, ou diluir as fezes em conservador próprio (MIF, SAF, formol 10%), uma vez que os trofozoítos sobrevivem durante pouco tempo no meio externo (15-20 minutos). O exame das fezes pode ser feito pelo método direto e, caso seja necessário, podem ser feitos esfregaços corados pelo método da Hematoxilina Férrica.

Um aspecto importante com relação ao diagnóstico da giardíase é o fato de que indivíduos parasitados não eliminam cistos continuadamente. Esta eliminação intermitente de cistos nas fezes denomina-se "período negativo" e pode durar em média dez dias. Além disso, o padrão de excreção de cistos varia de indivíduo para indivíduo, e nos baixos excretores as amostras de fezes podem permanecer negativas por 20 dias consecutivos. Desta forma, o diagnóstico por exame de fezes pode levar a resultados falso-negativos, principalmente, quando apenas uma amostra é coletada. Para contornar essas limitações, alguns autores têm sugerido o exame de três amostras fecais em dias alternados. De acordo com a nossa experiência, recomendamos o exame de três amostras com intervalo de sete dias entre cada uma, conduta que aumenta a positividade da pesquisa de *Giardia* nas fezes.

Em alguns pacientes com diarréia crônica, o exame de várias amostras de fezes mantém-se negativo, apesar da presença de trofozoítos no duodeno. Nesses casos, é necessário o diagnóstico pelo exame do fluido duodenal e biópsia jejunal, métodos muito invasivos e que, normalmente, requerem a realização de endoscopia. Atualmente, o método mais fácil para a obtenção do fluido duodenal é o "Entero-Test", que consiste num fio de náilon enrolado dentro de uma cápsula gelatinosa, com uma das extremidades livres. A cápsula é ingerida com água, estando o paciente em jejum. Após quatro horas, no mínimo, o fio é retirado pela ponta livre e o conteúdo intestinal (muco aderido ao fio) é examinado microscopicamente. O muco obtido pode ser examinado a fresco ou corado com Hematoxilina Férrica. Quando se comparam os resultados obtidos pelo exame de fezes com aqueles do exame do fluido, biópsia e "Entero-Test", verifica-se que quando existe a dificuldade em se demonstrar o parasito no exame de fezes, existe também dificuldade para demonstrá-lo por esses outros métodos.

Imunológico

Com o objetivo de simplificar e aumentar a sensibilidade do diagnóstico da infecção por *Giardia*, uma variedade de métodos imunológicos tem sido proposta. Isto foi possível devido ao desenvolvimento de culturas axênicas (culturas puras) de *Giardia,* que tem possibilitado a obtenção de antígenos puros. Os métodos imunológicos mais empregados são a imunofluorescência indireta e o método ELISA. A detecção de anticorpos anti-*Giardia* no soro tem apresentado problemas relacionados com a ocorrência de falso-positivos e baixas sensibilidade e especificidade. Nessas reações, anticorpos IgG permanecem elevados por um longo período, o que impede a distinção entre infecções passadas e recentes, dificultando o diagnóstico nas áreas endêmicas. Desta forma, o diagnóstico sorológico pode auxiliar nos levantamentos epidemiológicos, contudo não tem demonstrado sensibilidade e especificidade adequadas para o diagnóstico individual. A detecção de antígenos nas fezes (copro-antígenos) empregando a técnica de ELISA tem demonstrado resultados satisfatórios. Atualmente, vários dos ensaios desenvolvidos são comercializados e têm demonstrado sensibilidade de 85% a 95% e especificidade de 90% a 100%.

Mais recentemente, técnicas baseadas no reconhecimento do DNA de *Giardia*, como, por exemplo, PCR (*polymerase chain reaction*), estão sendo padronizadas para a detecção deste parasita nas fezes. Essas técnicas são muito específicas e foram desenvolvidas, inicialmente, para a detecção de cistos em amostras de água.

EPIDEMIOLOGIA

A giardíase é encontrada no mundo todo, principalmente entre crianças de oito meses a 10-12 anos. A alta prevalência observada em crianças pode ser devida à falta de hábi-

tos higiênicos nessa idade; quanto ao adulto, parece que uma infecção com esse parasito pode conferir certo grau de resistência às infecções subsequentes. Altas prevalências são encontradas em regiões tropicais e subtropicais e entre pessoas de baixo nível econômico. No nosso país a prevalência é de 4% a 30%. Alguns aspectos atuais devem ser considerados na epidemiologia dessa parasitose:

1. Esta infecção é freqüentemente adquirida pela ingestão de cisto na água proveniente de rede pública, com defeitos no sistema de tratamento ou águas superficiais de minas, riachos ou reservatórios de água não-tratada ou insuficientemente tratada (só cloração). A disseminação da parasitose pode chegar a níveis epidêmicos, como tem sido relatado nos Estados Unidos.

2. *Giardia* tem sido reconhecido como um dos agentes etiológicos da "diarréia dos viajantes" que viajam para zonas endêmicas.

3. Um dos meios de transmissão recentemente descritos é a atividade sexual entre homossexuais, e que provavelmente resulta da transmissão fecal-oral.

4. O encontro, em animais, de espécies de *Giardia* semelhantes à *G. lamblia* e a possibilidade de algumas dessas espécies infectarem experimentalmente o homem e o cão sugerem a possibilidade da existência de reservatórios de *Giardia* para o homem, embora o papel desses animais na manutenção da endemia humana ou em casos de epidemias precise ser esclarecido.

5. O cisto resiste até dois meses no meio exterior, em boas condições de umidade e temperatura. É resistente ao processo de cloração da água e sobrevive durante muito tempo embaixo das unhas.

6. As crianças defecando no chão (dentro e fora das habitações), aí brincando e levando a mão a boca se infectam com facilidade.

7. A giardíase é uma infecção freqüentemente encontrada em ambientes coletivos: enfermarias, creches, internatos etc., onde o contato direto de pessoa a pessoa é freqiiente e medidas de higiene difíceis de serem implementados.

8. As creches são ambientes que apresentam certas condições que favorecem a transmissão de *Giardia*. Nesses locais, a prevalência da infecção entre crianças com 1-4 anos de idade pode ser de 20% a 60%. Mesmo que muitas dessas crianças sejam assintomáticas, elas são importantes como fontes de infecção para outras crianças e funcionários da creche, bem como para os seus familiares.

9. Babás e manipuladores de alimentos crus (saladas, maioneses etc.) podem ser fonte de infecção.

PROFILAXIA

Conforme visto na epidemiologia, a transmissão de giardíase ocorre pela contaminação ambiental e de alimentos pelos cistos do parasito. Além disso, a transmissão direta de pessoa a pessoa é importante em aglomerados humanos. Dessa forma, são recomendadas medidas de higiene pessoal (lavar as mãos), destino correto das fezes (fossas, rede de esgoto), proteção dos alimentos e tratamento da água. Com relação a este último aspecto, pesquisas recentes sobre *Giardia* mostram evidências de que os filtros de areia e de terra de diatomáceas são capazes de remover os cistos de *G. lamblia.* É evidente que deve-se lembrar que a água pode ser contaminada (por exemplo, por esgotos) na sua distribuição à população. Embora existam evidências de que os cistos resistem à cloração da água, eles são destruídos em água fervente. Como os animais domésticos, principalmente cão e gato, são infectados por *Giardia* morfologicamente semelhante a do homem e levando-se em consideração evidências de que possa ocorrer transmissão direta entre esses hospedeiros (ainda não definitivamente comprovada), seria recomendável verificar o parasitismo por *Giardia* nesses animais e tratá-los. Alem disso, é importante o tratamento precoce do doente, procurando-se também diagnosticar a fonte de infecção (crianças sem sintomatologia, babás, manipuladores de alimentos, etc.) e tratá-la.

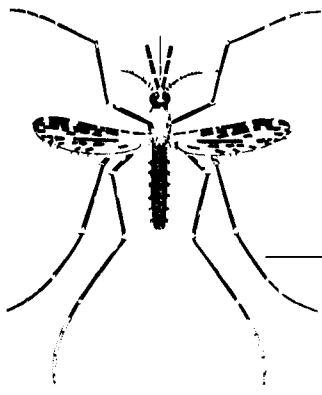
TRATAMENTO

Até recentemente, o tratamento da giardíase era feito com sucesso empregando-se a furazolidona (Giarlam); entretanto, em vista da resistência ao medicamento, novos produtos têm sido indicados. Entre esses, temos: metronidazol (Flagil), tinidazol (Fasigyn), ornidazol (Tiberal) e secnidazol (Secnidazol). Recentemente, alguns anti-helmínticos, do grupo dos benzimidazóis (mebendazol e albendazol), têm sido empregados no tratamento da giardíase. Estudos têm sido desenvolvidos com o objetivo de se comparar albendazol e metronidazol quanto à segurança e à eficácia no tratamento da giardíase em crianças. Diante dos resultados obtidos até o momento, alguns autores têm considerado que o albendazol é tão eficaz quanto o metronidazol no tratamento da infecção por *Giardia*, com a vantagem de apresentar poucos efeitos colaterais.

Os esquemas terapêuticos para giardíase mais empregados são:

- metronidazol (Flagil): 15 a 20mg/kg durante sete a dez dias consecutivos, para crianças, via oral. A dose para adultos e de 250mg, duas vezes ao dia;
- tinidazol (Fasigyn): dose única de 2g para adulto e 1g para crianças, sob a forma líquida; este produto também é apresentado sob a forma de supositórios, com bons resultados; deve-se repetir a dose uma semana depois;
- furazolidona (Giarlam): 8 a 10mg por kg de peso por dia (máximo de 400mg/dia) durante sete dias, para crianças. Para adultos, a dose e de 400mg em 24 horas, em duas ou quatro vezes por dia, durante sete dias;
- secnidazol (Secnidazol): a dose para adultos é de 2g, em dose única de quatro comprimidos, de preferência a noite, tomados em uma das refeições. Crianças com menos de cinco anos: 125mg, duas vezes em 24 horas, por cinco dias.

Quando o parasito apresenta resistência à terapêutica, isto é, quando após o uso de determinado medicamento há remissão parcial dos sintomas e apenas redução do número de cistos, recomenda-se dar um intervalo de cinco a dez dias para eliminação do primeiro medicamento e completar a terapêutica com outro princípio ativo.

Os medicamentos contra a giardíase em geral não são bem aceitos pelas crianças devido ao gosto desagradável; alguns pacientes podem apresentar sintomas gastrointestinais e, raramente, vômitos. Deve-se evitar o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento. Em esquemas terapêuticos prolongados, têm-se observado efeitos carcinogênicos e mutagênicos em ratos.

Amebíase: *Entamoeba histolytica/ Entamoeba dispar*

15

Edward Félix Silva
Maria Aparecida Gomes

INTRODUÇÃO

A *E. histolytica* é o agente etiológico da amebíase, importante problema de saúde pública que leva ao óbito anualmente cerca de 100.000 pessoas, constituindo a segunda causa de mortes por parasitoses. Apesar da alta mortalidade, muitos casos de infecções assintomáticas são registrados. No início do século XX, estimava-se que cerca de 12% da população mundial portavam o parasito em seu trato intestinal, mas destes, somente 10% apresentavam sintomas da doença. Este elevado número de assintomáticos fez Brumpt, em 1925, sugerir a existência de outra espécie de ameba, *E. dispar*, infectando os assintomáticos. Esta hipótese foi rejeitada pela maioria dos pesquisadores na época, que acreditavam que a grande variabilidade de virulência da *E. histolistica* respondia por aquele quadro. Porém, na década de 80 começaram a acumular-se dados que davam suporte à hipótese de Brumpt. Inicialmente, estudos do perfil isoenzimático desses protozoários revelaram diferenças entre amebas provenientes de indivíduos sintomáticos e assintomáticos; em seguida, diferenças imunológicas e genéticas também foram somadas. E, em 1977, a OMS assume a *E. dispar* como espécie infectando o homem. Esta nova espécie seria a responsável pela maioria das infecções assintomáticas atribuídas à *E. histolytica*. No entanto, casos de amebíase sintomática, denominados colite não-disentérica, foram identificados como produzidos pela *E. dispar*. Os casos estudados de indivíduos apresentando este quadro clínico não mostraram invasão da mucosa, consistindo num forte indício de que esta ameba não produziria doença como a *E. histolytica*.

Atualmente, mesmo com o ressurgimento da *E. dispar*, a amebíase continua definida como infecção sintomática ou assintomática causada pela *E. histolytica*. A prevalência desta protozoose e a porcentagem de assintomáticos deve ainda ser definida. Por isso é urgente o desenvolvimento de técnicas de diagnóstico diferencial entre *E. histolytica* e *E. dispar* sensíveis, específicas e de baixo custo, que possam ser utilizadas tanto para diagnóstico laboratorial rotineiro como para estudos epidemiológicos.

CLASSIFICAÇÃO

A classificação das amebas que vivem no intestino humano, segundo o Comitê de Sistemática da Sociedade Internacional de Protozoologia, é a seguinte:

Protozoa, *Philum Sarcomastigophora*, *Suphilum Sarcodina*, superclasse *Rhizopoda*, classe *Lobozia*, ordem *Aemoebida*, família *Entamoebidae* e gêneros *Entamoeba*, *Iodamoeba e Endolimax*. O gênero *Dientamoeba*, que antigamente pertencia à família *Entamoebidae*, pertence hoje à família *Dientamoebidae*.

Todas as espécies do gênero *Entamoeba* vivem no intestino grosso de humanos ou de animais, à exceção da *Entamoeba moshkoviskii*, que é uma ameba de vida livre. Esse gênero se caracteriza por possuir núcleo esférico ou arredondado e vesiculoso, com a cromatina periférica formada por pequenos grânulos justapostos e distribuídos regularmente na parte interna da membrana nuclear, lembrando uma roda de carroça; o cariossoma é relativamente pequeno, central ou excêntrico. As espécies de ameba pertencentes ao gênero *Entamoeba* foram reunidas em grupos diferentes, segundo o número de núcleos do cisto maduro ou pelo desconhecimento dessa forma. São eles:

1) *Entamoeba* com cistos contendo oito núcleos, também chamada grupo *coli*: *E. coli* (homem), *E. muris* (roedores). *E. gallinarum* (aves domésticas).

2) *Entamoeba* de cistos com quatro núcleos, também chamada grupo *hystolytica*: *E. histolytica* (homem), *E. dispar* (homem), *E. ranarum* (sapo e rã), *E. invadens* (cobras e répteis), *E. moshkoviskii* (vida livre).

3) *Entamoeba* de cisto com um núcleo: *E. polecki* (porco, macaco e, eventualmente, humanos), *E. suis* (porco, para alguns sinonímia de *E. polecki*).

4) *Entamoeba* cujos cistos não são conhecidos ou não possuem cistos: *E. gingivalis* (humanos e macacos).

Assim, várias espécies de ameba podem ser encontradas no homem: *Entamoeba histolytica* (Shaudinn, 1903); *E. hartmanni* (Von Prowazek, 1912); *E. dispar* (Brumpt, 1925); *Entamoeba coli* (Grassi, 1879); *Endolimax nana* (Wenyon & O'Connion, 1917); *Iodamoeba butschlii* (Von Prowazek,

1912); *Diantamoeba fragilis* Jepps & Dobell, 1918. Dessas oito espécies, a *E. gengivalis* vive na cavidade bucal e as demais vivem no intestino grosso, e a *E. hitolytica* é a única que em determinadas situações pode ser patogênica.

MORFOLOGIA

As amebas citadas se distinguem umas das outras pelo tamanho do trofozoíto e do cisto, pela estrutura e pelo número dos núcleos nos cistos, pelo número e formas das inclusões citoplasmáticas (vacúolos nos trofozoítos e corpos cromatóides nos cistos). Devemos chamar a atenção, no entanto, que a distinção entre as espécies é difícil, pois nenhuma delas se diferencia facilmente das demais, principalmente nos trofozoítos a fresco. Portanto, para que seja feito um diagnóstico diferencial seguro é necessária a observação das várias estruturas em mais de um exemplar. Usualmente, encontramos os trofozoítos no intestino, nas úlceras, nas fezes diarréicas; os cistos imaturos ou maduros (bi ou tetranucleados) estão presentes nas fezes normais. Assim, a morfologia das espécies que ocorrem no homem são:

E. coli (Grossi, 1879)

Trofozoíto mede cerca de 20 a 50µm, o citoplasma não é diferenciado em endo e ectoplasma; o núcleo apresenta a cromatina grosseira e irregular e o cariossoma grande e excêntrico. O cisto apresenta-se como uma pequena esfera medindo 15-20µm, contendo até oito núcleos, com corpos cromatóides finos, semelhantes a feixes ou agulhas.

E. hartmanni (Von Prowazeck, 1912)

É pequena, medindo 7 a 12µm, com ecto e endoplasma diferenciados. A estrutura nuclear, na maioria dos casos, é semelhante à da *E. histolytica*; às vezes, a cromatina apresenta-se grosseira e irregular. O cariossoma é pequeno (punctiforme), às vezes é visto no centro do núcleo, porém é mais comumente visto em posição ligeiramente excêntrica. A cromatina apresenta-se em crescente, em 1/3 das formas. Os cistos medem 5 a 10µm de diâmetro, apresentando quatro núcleos. A estrutura nuclear dos cistos é semelhante à dos trofozoítos, embora os núcleos sejam menores e a cromatina mais fina.

Os corpos cromatóides são geralmente pequenos, arredondados ou quadrados. É uma ameba difícil de cultivar.

A *E. hartmanni* vive como um comensal na luz do intestino *grisso*, e os cistos são freqüentemente confundidos com os de *E. histolytica.*

Iodamoeba butschlii (Prowazeck, 1911)

É uma ameba pequena, medindo cerca de 10-15µm, tanto o cisto como o trofozoíto. É muito comum entre nós, mas não é patogênica. O núcleo tem membrana espessa e não apresenta cromatina periférica; o cariossoma é muito grande e central. O cisto possui um só núcleo e um grande vacúolo de glicogênio que, quando corado pelo lugol, toma a cor castanho-escura. É uma ameba comensal do intestino grosso do homem. É encontrada em várias espécies de primatas e no porco, mas parece que as formas desses animais não-infectam o homem e vice-versa (Fig. 15.1).

Endolimax nana (Wenyon & O'connor, 1917)

É a menor ameba que vive no homem. O trofozoíto mede 10-12µm, com o citoplasma claro, membrana nuclear fina e sem grãos de cromatina, cariossoma grande e irregular. O cisto mede 8µm; é um oval, contendo quatro núcleos pequenos; às vezes podem ser vistos corpos cromatóides pequenos e ovóides. é uma ameba comensal, vivendo na luz da região cólica do homem e de alguns primatas (Fig. 15.1).

Entamoeba gingivalis (Gross, 1919)

É muito comum no tártaro dentário, e em processos inflamatórios da gengiva. Não é patogênica. Não possui cistos. Os trofozoítos medem de 5 a 35µm, algo semelhante aos da *E. histolytica*. Uma forma semelhante é encontrada em cães, gatos e macacos. A transmissão ocorre pelo contato direto (beijo, lambeduras) e perdigotos.

Dientamoeba fragilis (Jepps & Dobell, 1988)

A sua principal característica é apresentar dois núcleos na maioria dos trofozoítos e não possuir cistos. Os trofozoítos medem de 8 a 22µm de diâmetro. Os núcleos não possuem cromatina periférica e a massa cromática se condensa em quatro a seis grânulos, geralmente com disposição irregular, alguns deles mais densos e grosseiros.

A maioria dos pesquisadores considera a *D. fradilis* como não-patogênica, embora alguns digam que poderia ser responsável por alguma sintomatologia intestinal branda (diarréia).

O mecanismo de transmissão não é bem conhecido. Como não-forma cistos, suspeita-se que os trofozoítos poderiam ser veiculados dentro de ovos de helmintos.

E. histolytica (Schaudinn, 1903)

Por ser patogênica, será descrita em detalhes, em cada uma de suas fases: trofozoíto ou forma vegetativa, cisto ou forma de resistência, pré-cisto e metacisto.

Trofozoíto

Mede de 20 até 40µm, mas pode chegar a 60µm nas formas obtidas de lesões tissulares (forma invasiva); em culturas ou disenterias, os trofozoítos medem entre 20 e 30 µm. Geralmente tem um só núcleo, bem nítido nas formas coradas e pouco visível nas formas vivas. Examinando a fresco, apresenta-se pleomórfico, ativo, alongado, com emissão contínua e rápida de pseudópodes, grossos e hialinos; costuma imprimir movimentação direcional, parecendo estar deslizando na superfície, semelhante a uma lesma. Quando proveniente de casos de disenteria, é comum encontrar eritrócitos no citoplasma; o trofozoíto

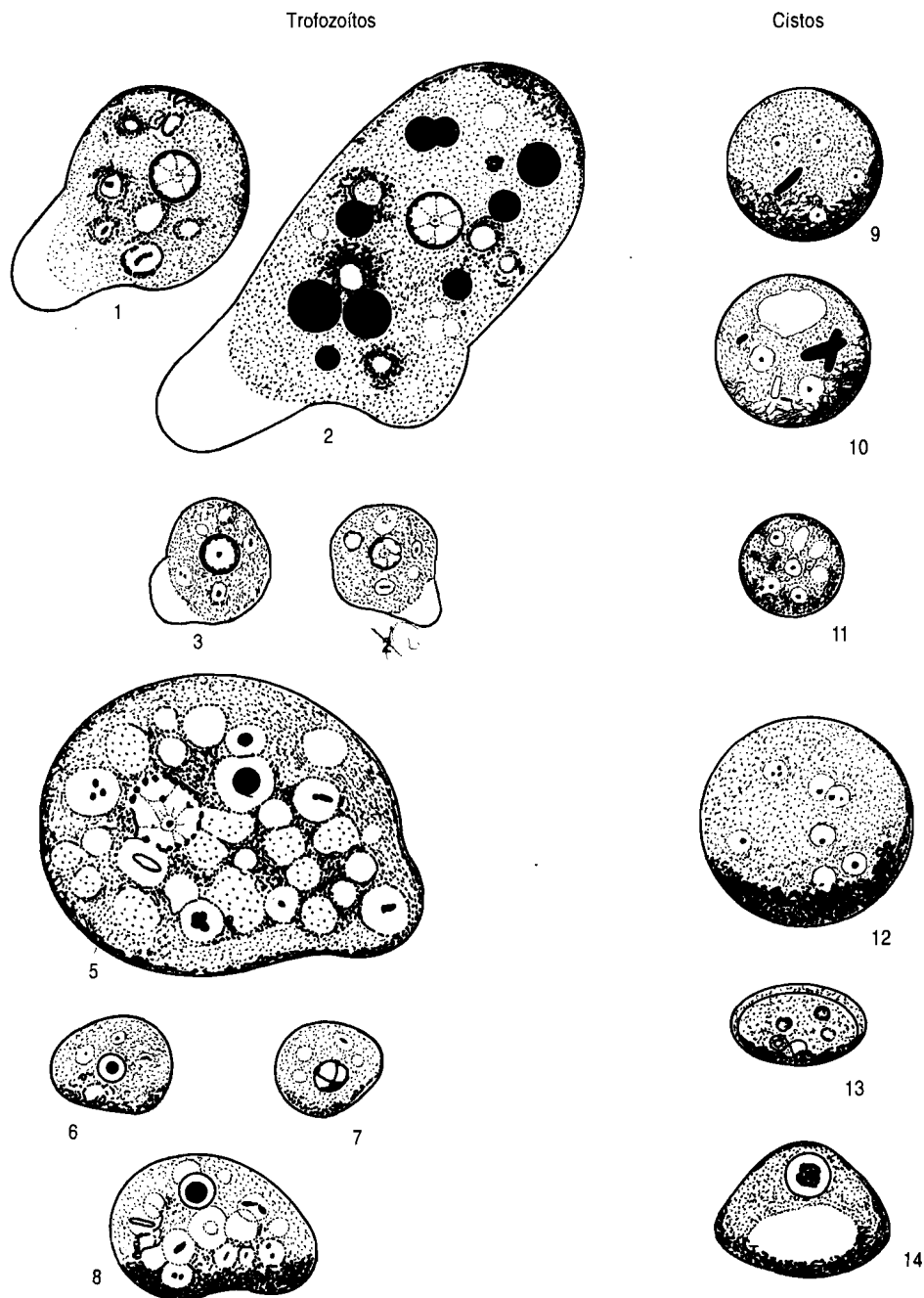



Fig. 15.1 — *Amebas encontradas em humanos:* Entamoeda histolytica: *1 e 2) trofozoítos; 9 e 10) cistos;* Entamoeba hatmanni: *3 e 4) trofozoítos; 11) cistos;* Entamoeba coli: *5) trofozoítos; 12)* cistos; Endolimax nana: *6 e 7) trofozoítos; 13)* cisto; Iodamoeba bustchlii: *8) trofozoítos; 14) cisto. (Adaptado de Rey, 1973.)*

não-invasivo ou virulento apresenta bactérias, grãos de amido ou outros detritos em seu citoplasma, mas nunca eritrócitos. O citoplasma apresenta-se em ectoplasma, que é claro e hialino, e endoplasma, que é finamente granuloso, com vacúolos, núcleos e restos de substâncias alimentares (Fig. 15.1).

O trozofoíto, quando fixado e corado pela hematoxilina férrica, apresenta diferenças entre ecto e endoplasma; o núcleo é bem visível e destacado, geralmente esférico. A membrana nuclear é bastante delgada e a cromatina justaposta internamente a ela é formada por pequenos grânulos, uniformes no tamanho e na distribuição, dando ao núcleo um aspecto de anel (aliança de brilhante).

Na parte central do núcleo encontra-se o cariossoma, também chamado endossoma. É pequeno e com constituição semelhante à cromatina periférica. Às vezes, o cariossoma apresenta-se formado por pequenos grânulos centrais, dando uma configuração, com a cromatina, de "roda de carroça".

Pré-cisto

É uma fase intermediária entre o trofozoíto e o cisto. É oval ou ligeiramente arredondado, menor que o trofozoíto. O núcleo é semelhante ao do trofozoíto. No citoplasma podem ser vistos corpos cromatóides, em forma de bastonetes, com pontas arredondadas.

Metacisto

É uma forma multinucleada que emerge do cisto no intestino delgado, onde sofre divisões, dando origem aos trofozoítos.

Cistos

São esféricos ou ovais, medindo 8 a 20μm de diâmetro. Em preparações sem coloração ou a fresco, eles aparecem como corpúsculos halinos, claros, às vezes de coloração palha, com as paredes refringentes. Os núcleos são pouco visíveis. Quando corados pelo lugol ou pela hematoxilina férrica, os núcleos tornam-se bem visíveis e variam de um a quatro, tomando a cor castanho-escuro; a membrana nuclear é mais escura devido ao revestimento da cromatina, que é um pouco refringente; o cariossoma é pequeno, situado no centro do núcleo, se cora também de marrom-escuro ou negro. Os corpos cromatóides, quando presentes nos cistos, têm a forma de bastonetes ou de charutos, com pontas arredondadas. Às vezes apresentam-se como massas de formas regulares; seu número é variável, mas, em geral, de um quatro. Encontramos também no citoplasma dos cistos regiões que se coram de castanho pelo lugol: são as reservas de glicogênio, também chamadas "vacúolos de glicogênio". Nas preparações coradas pela hematoxilina férrica, os cistos apresentam-se com coloração cinza-azulado, o citoplasma se cora de cinza, e o núcleo é bastante destacado, em azul ou negro, com membrana e cromatina também em azul ou negro, com morfologia semelhante à descrita para os trofozoítos. Os corpos cromatóides se coram de azul, com pontas arredondadas.

Na microscopia eletrônica, os trofozoítos da *E. histolytica* se caracterizam pela ausência de mitocôndria, aparelho de Golgi, retículo endoplasmático, cetríolos e microtúbulos, que são organelas diferenciadas e encontradas nas células eucariotas.

BIOLOGIA E CICLO BIOLÓGICO

Os trofozoítos da *E. histolytica* normalmente vivem na luz no intestino grosso podendo, ocasionalmente, penetrar na mucosa e produzir ulcerações intestinais ou em outras regiões do organismo, como fígado, pulmão, rim e, mais raramente, no cérebro.

Como constituintes básicos da membrana plasmática, encontramos carboidratos, lipídios e proteínas. Carboidratos, principalmente a glicose ou os seus polímeros, fazem parte do metabolismo do parasito.

Os trofozoítos de *E. histolytica*, tendo como ambiente normal o intestino grosso, são essencialmente anaeróbios. Contudo, amebas são hábeis para consumir oxigênio, podendo crescer em atmosferas contendo até 5% de oxigênio. O catabolismo da glicose difere consideravelmente da maioria das células eucariotas animais, pois não possuem mitocôndrias, citocromos e ciclo do ácido cítrico. Na glicose anaeróbica operam enzimas não-usuais, sendo produzido sob estas condições etanol, CO_2 e ATP.

A locomoção se dá através de pseudópodes, e a ingestão de alimentos por fagocitose (partículas sólidas: hemácias, bactérias ou restos celulares) e por pinocitose (ingestão de partículas líquidas). A multiplicação se dá através de divisão binária dos trofozoítos.

Ciclo Biológico

É monoxênico e muito simples e se encontra resumido na Fig. 15.2. No ciclo, encontramos uma série de estágios: trofozoíto, pré-cisto, cisto e metacisto. O ciclo se inicia pela ingestão dos cistos maduros, junto de alimentos e água contaminados.

Passam pelo estômago, resistindo à ação do suco gástrico, chegam ao final do intestino delgado ou início do intestino grosso, onde ocorre o desencistamento, com a saída do metacisto, através de uma pequena fenda na parede cística. Em seguida, o metacisto sofre sucessivas divisões nucleares e citoplasmáticas, dando origem a quatro e depois

Tabela 15.1
Diferenças entre Algumas Espécies de *Entamoeba* Intestinais Humanas

	Espécies		
Caracteres	E. histolytica	E. coli	E. hartmanni
Trofozoíto:			
Tamanho	20-60μm	20-50μm	até 10μm
Citoplasma	ecto e endo	uniforme	variável
Hemácias	às vezes presente	ausente	ausente
Cromatina nuclear	grânulos delicados	grânulos grosseiros	crescente
Cariossoma	pequeno e central	grande e excêntrico	pequeno e central
Cisto	até quatro núcleos	até oito núcleos	até quatro núcleos
Corpo cromatóide	bastonete	feixes ou agulhas	riziforme

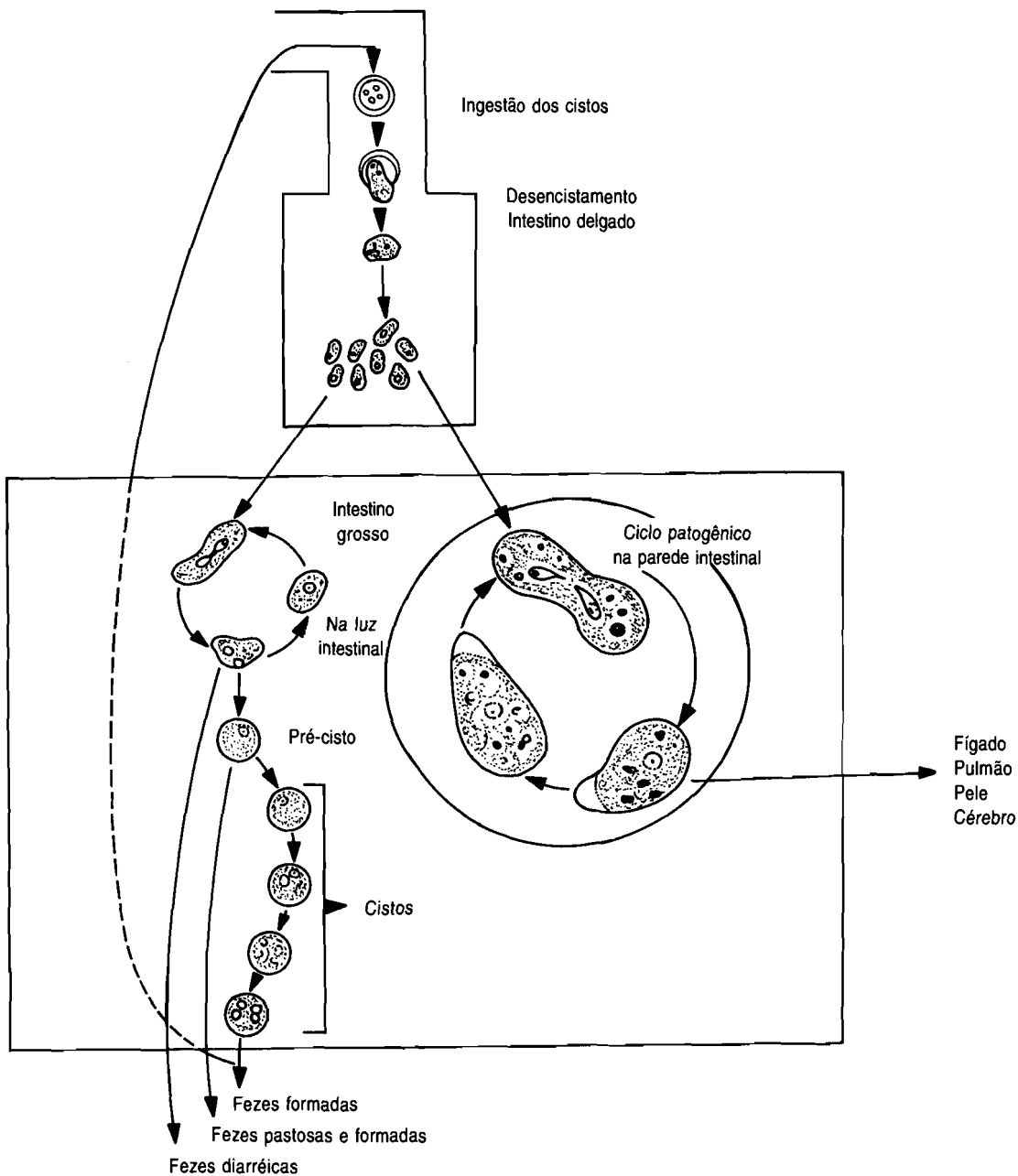



Fig. 15.2 — *Ciclo biológico da* E. histolytica*: observar ciclos não-patogênico, este com trofozoítos invasivos maiores.*

oito trofozoítos, chamados trofozoítos metacísticos. Estes trofozoítos migram para o intestino grosso onde se colonizam. Em geral, ficam aderidos à mucosa do intestino, vivendo como um comensal, alimentando-se de detritos e de bactérias. Sob certas circunstâncias, ainda não muito bem conhecidas, podem desprender da parede e, na luz do intestino grosso, principalmente no cólon, sofrer a ação da desidratação, eliminar substâncias nutritivas presentes no citoplasma, transformando-se em pré-cistos; em seguida, secretam uma membrana cística e se transformam em cistos, inicialmente mononucleados. Através de divisões nucleares sucessivas, se transformam em cistos tetranucleados, que são eliminados com as fezes normais ou formadas. Geralmente não são encontrados em fezes liquefeitas ou disentéricas.

Ciclo Patogênico

Em situações que não estão bem conhecidas, o equilíbrio parasito-hospedeiro pode ser rompido e os trofozoítos invadem a submucosa intestinal, multiplicando-se ativamente no interior das úlceras e podem, através da circulação porta, atingir outros órgãos, como o fígado e, posteriormente, pulmão, rim, cérebro ou pele, causando a embíase extra-intestinal. O trofozoíto presente nestas úlceras é denominado forma invasiva ou virulenta. Na intimi-

dade tissular, não forma cistos, são hematófagos e muito ativos (Fig. 15.3).

TRANSMISSÃO

O mecanismo de transmissão ocorre através de ingestão de cistos maduros, com alimentos (sólidos ou líquidos). O uso de água sem tratamento, contaminada por dejetos humanos, é um modo freqüente de contaminação; ingestão de alimentos contaminados (verduras cruas — alface, agrião; frutas — morango) é importante veículo de cistos. Alimentos também podem ser contaminados por cistos veiculados nas patas de baratas e moscas (essas também são capazes de regurgitar cistos anteriormente ingeridos). Além disso, falta de higiene domiciliar pode facilitar a disseminação de cistos dentro da família. Os "portadores assintomáticos" que manipulam alimentos são os principais disseminadores dessa protozoose.

PATOGENIA E VIRULÊNCIA

Amebíase é a infecção do homem causada pela *Entamoeba histolytica*, com ou sem manifestação clínica. Um dos mais intrigantes aspectos da biologia dessa ameba é sua inexplicada variabilidade quanto ao potencial patogênico e diferença de virulência. Este fato parece estar diretamente ligado à natureza de fatores que determinam a virulência do parasito, principalmente o que faz mudá-lo de um tipo comensal para um agressivo, invasor. Parece que o início da invasão amebiana é resultante da ruptura ou quebra do equilíbrio parasito-hospedeiro, em favor do parasito. São inúmeros os fatores ligados ao hospedeiro: localização geográfica, raça, sexo, idade, resposta imune, estado nutricional, dieta, alcoolismo, clima e hábitos sexuais.

Fig. 15.3 — *Localizações da* E. histolytica. *1) Localização primária — intestino grosso; 2-9) localizações secundárias: 2) úlcera perineal; 3) "abscesso" esplênico (hematogênico); 5) "abscesso" cerebral (via hematogênica); 6) "abscesso" pulmonar (contigüidade); 7) "abscesso" hepático (hematogênico); 8) "abscesso" hepático (contigüidade); 9) úlcera cutânea (contigüidade). Adaptado de Barroeta-Flores e cols., 1970.)*

Dentre os fatores diretamente ligados ao meio onde as amebas vivem, destaca-se a flora bacteriana associada. Determinadas bactérias, principalmente anaeróbicas, são capazes de potencializar a virulência de cepas de *E. histolytica*, cujos mecanismos envolvidos nesta interação são ainda especulativos. Dentre estas bactérias encontram-se várias cepas de *Escherichia coli, Salmonella, Shiguela, Enterobacter* e *Clostridium*. Outros fatores, como o colesterol, passagens sucessivas em diversos hospedeiros ou reinfecções sucessivas, podem aumentar a sua virulência.

Com relação ao parasito, sabe-se que a evolução da patogenia ocorre através da invasão dos tecidos pelos trofozoítos invasivos e virulentos. Os mecanismos dessa invasão não estão ainda totalmente esclarecidos. Tudo indica que a *E. histolytica* tem um efeito letal direto sobre a célula, necessitando, para isso, que haja inicialmente uma forte adesão entre a ameba e a célula que será lesada (Fig. 15.4). Esta adesão parece estar mediada por lectinas contidas na superfície das amebas, sendo auxiliadas por formações filopódicas que ampliam a adesão, logo seguida pela fagocitose. Uma vez vencida a barreira epitelial, os movimentos amebóides e a liberação de enzimas proteolíticas (hialuronidase, protease e mucopolissacaridases) favorecem a progressão e destruição dos tecidos. Parece que a ameba tem certa dificuldades em penetrar na mucosa intestinal intacta, havendo fortes indicações de que a ameba penetre inicialmente nas regiões intraglandulares, Uma vez invadida a mucosa, os trofozoítos se multiplicam e prosseguem penetrando nos tecidos sob a forma de microulcerações em direção à *muscularis mucosae*, com escassa reação inflamatória. Na submucosa, as amebas podem progredir em todas as direções, determinando inicialmente a típica ulceração chamada "botão de camisa" ou "colo de garrafa". As lesões amebianas são mais freqüentes no ceco e na região retossigmodiana. As úlceras variam muito em tamanho e forma e podem estender-se a grandes proporções do intestino grosso. Ocasionalmente, os trofozoítos podem induzir uma resposta inflamatória proliferativa com formação de uma massa granulomatosa, chamada "ameboma". Essa formação não é comum na amebíase. As amebas podem penetrar nos vasos sangüíneos e, através da circulação porta, atingir primeiramente o fígado, que é o principal órgão com acometimento extra-intestinal, formando abscessos ou, mais propriamente, "necrose coliquativa". Podem também atingir o pulmão e mais raramente o cérebro. Atingem ainda, em certas circunstâncias, a pele e as regiões anal ou vaginal (períneo) (Fig. 15.5).

Manifestações Clínicas

A classificação das manifestações clínicas da amebíase geralmente são difíceis e arbitrárias. O Comitê de Peritos da OMS, em 1969, propôs a seguinte classificação:

Fig. 15.4 — E. histolytica *fagocitando hemácias. (Foto gentilmente fornecida pelo Dr. Tsutsumi, do Centro de Investigación y Estudio Avanzados, México, 1999, a quem muito agradecemos.)*

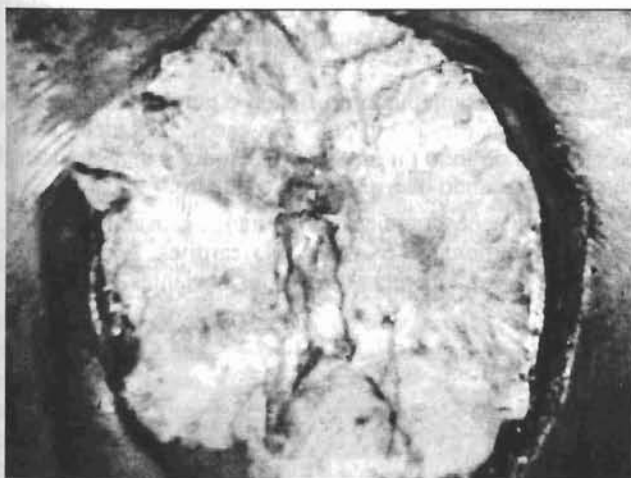



Fig. 15.5 — *Extensa ulceração acometendo a região perineal e nádegas devido à* E. histolytica *(úlcera fagedênica) (Segundo Atlas Schering das Dermatoses Tropicais — n1 3 — Doenças Parasitárias.)*

- Formas assintomáticas.
- Formas sintomáticas.
- Amebíase intestinal: a) disentérica; b) colites não-disentéricas; c) amebomas; d) apendicite amebiana.
- Complicações e seqüelas da amebíase intestinal: perfuração, peritonites, hemorragia, invaginação, colites pós-disentéricas e estenoses.
- Amebíase extra-intestinal.
- Amebíase hepática: a) aguda não-supurativa; b) abscesso hepático ou necrose coliquativa.
- Amebíase cutânea.
- Amebíase em outros órgãos: pulmão, cérebro, baço, rim etc.
- Complicações do abscesso hepático: ruptura, infecção bacteriana e propagação para outros órgãos (Fig. 15.6).

Período de Incubação

Muito variável: de sete dias até quatro meses e bastante difícil de ser determinado.

Amebíase Intestinal

Formas Assintomáticas ou Infecção Assintomática da Amebíase

Enquadra-se neste caso a grande maioria das infecções humanas pela *E. histolytica*: 80% a 90% são completamente assintomáticas e a infecção é detectada pelo encontro de cistos no exame de fezes. É a forma mais encontrada no Centro-Sul do país. Atualmente vários pesquisadores têm admitido que as amebas encontradas na amebíase assintomática seriam, na verdade, a *E. dispar*, conforme proposto por Brumpt, em 1919 (e não a *E. histolytica*). Este fato consiste hoje no mais controvertido problema da amebíase.

Formas Sintomáticas

Colites Não-disentéricas

É uma das formas clínicas mais freqüentes no nosso meio. A colite não-disentérica se manifesta por duas a quatro evacuações, diarréicas ou não, por dia, com fezes moles ou pastosas, às vezes contendo muco ou sangue. Pode apresentar desconforto abdominal ou cólicas, em geral localizadas na porção superior. Raramente há manifestação febril. O que caracteriza esta forma no nosso meio é a alternância entre a manifestação clínica e períodos silenciosos, com funcionamento normal do intestino. A maioria das amebas provenientes deste quadro clínico foi identificada como *E. dispar*.

Forma Disentérica — Colites Amebianas

A disenteria amebiana aparece mais freqüentemente de modo agudo, acompanhada de cólicas intestinais e diarréia, com evacuações mucossanguinolentas ou com predominância de muco ou de sangue, acompanhadas de cólicas intensas, de tenesmo ou tremores de frio. Pode haver oito, dez ou mais evacuações por dia. No México e na Venezuela, de 2% a 15% dos casos de diarréia aguda em crianças requerem hospitalização. Casos agudos e fulminantes podem ser encontrados, acome-tendo todo o cólon e são classificados como disenteria amebiana aguda. O paciente apresenta inúmeras evacuações mucossanguinolentas, prostrações e grave desidratação. Freqüentemente ocorrem perfurações do intestino.

Dados estatísticos indicam que de cada 1.000 pacientes com ameba, cerca de dez apresentam disenteria e apenas um úlcera hepática.

As complicações da amebíase intestinal são muito variadas e podem atingir até 4% dos casos, interferindo na morbidade e mortalidade. As mais comuns são: perfurações e peritonite, hemorragias, colites pós-disentéricas e, mais raramente, estenose, apendicite e ameboma.

Amebíase Extra-intestinal

É raro em nosso meio, mas já têm sido relatados vários casos de abscessos hepáticos amebianos na Região Amazônica, principalmente nos Estados do Pará e Amazonas.

Abscesso amebiano no fígado (Fig. 15.7) é a forma mais comum da amebíase extra-intestinal. Pode ser encon-

Fig. 15.6 — *Segmento de ceco e cólon infectado com* E. histolytica, *mostrando ulcerações múltiplas.*

trado em todos os grupos de idade, com predominância em adultos com 20 a 60 anos; é mais freqüente em homens do que em mulheres. Nos países onde a amebíase invasiva tem alta prevalência, como México, África do Sul, Tailândia e Egito, o abscesso hepático constitui uma constante e grave complicação da amebíase. As principais manifestações clínicas do abscesso hepático amebiano são representados pela tríade: dor, febre e hepatomegalia. A dor se localiza no quadrante superior direito do abdome, com hepatomegalia dolorosa em 90% dos pacientes. Inclui, entre outros sintomas, febre intermitente e irregular, variando de 38°C a 40°C com calafrio, anorexia e perda de peso (Fig. 15.5).

O abscesso amebiano no fígado é geralmente simples, com uma única lesão em 80% dos casos; 83% deles estão localizados no lobo direito. Não é comum a invasão bacteriana, mas quando ocorre, agrava o quadro.

Complicações torácicas são comuns, causando amebíase pleuropulmonar e, às vezes, pericardites. A ruptura do abscesso ocorre em cerca de 8% dos pacientes. Os absces-

A

B

Fig. 15.7 — *Lesões provocadas pela* E. histolytica*: A) corte histológico de uma úlcera amebiana intestinal, com típico aspecto de "botão de camisa"; B) necrose coliquativa hepática (abscesso amebiano hepático). (Fotos gentilmente cedidas por Mosby Co. Medical Parasitology, 1981.)*

sos pulmonares e cerebrais são raros, principalmente este último, e ocorrem em geral quando há ruptura do abscesso hepático.

A *E. histolytica* induz respostas celular e humoral em humanos e animais, mas isto não é indicativo de imunidade efetiva após a infecção. A exacerbação da doença pela imunossupressão sugere, por outro lado, a função protetora dos desconhecidos mecanismos de defesa. Anticorpos específicos locais e circulantes são produzidos regularmente durante a amebíase invasiva. Embora os anticorpos e o complemento sejam líticos para os trofozoítos *in vitro*, a escassa correlação desses anticorpos com a resistência contradiz a sua capacidade protetora *in vitro*. A existência de reação de tipo imediato na pele (intra-dermorreação), a elevação de títulos de IgE e as IgE específicas antiamebianas sugerem a ocorrência de anafilaxia. Também é observada hipersen-sibilidade retardada, paralelamente com a amebíase hepática. Essas observações são consistentes com o papel da imunidade mediada por células.

A elucidação da reação antiamebiana é complicada pelo grande número de componentes antigênicos existentes na *E. histolytica* que podem induzir respostas diversas.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico Clínico

Manifestações clínicas atribuídas à *E. histolytica* podem ser errôneas devido à grande superposição de sintomas comuns à várias doenças intestinais. Na maioria dos casos, principalmente na fase aguda, poderá ser facilmente confundida com a disenteria bacilar, salmoneloses, síndrome do cólon irritado e esquistossomose. Devido a essas dificuldades de diagnóstico, este só deverá ser considerado definitivo pelo encontro de parasitos nas fezes. Em muitos casos, a retossimoidoscopia com o exame imediato do material coletado apresenta bons resultados e pode esclarecer cerca de 85% dos casos.

No abscesso hepático, além da tríade já descrita, pode-se fazer o diagnóstico usando-se raios X, cintilografia, ultrasonografia e tomografia computadorizada. Esses métodos podem, em mais de 95% dos casos, mostrar claramente a localização, o número e a evolução do abscesso. A associação do abscesso hepático amebiano com a amebíase intestinal, para um possível diagnóstico, nem sempre é correspondida, pois somente 9% dos pacientes com abscesso hepático amebiano têm retocolites com amebas nas fezes.

Diagnóstico Laboratorial

Usualmente é feito com fezes, soros e exsudatos. Embora o exame de fezes seja cansativo, consuma muito tempo na sua execução e dependa da competência do micros-copista, é, sem dúvida, o mais usado. Tem como objetivo identificar trofozoítos ou cistos.

A coleta e o condicionamento das fezes são muito importante; deve ser coletada sem urina e sem contaminação com outros materiais e nunca após contato com o solo, pois pode haver contaminação com amebas de vida livre.

As fezes podem ser coletadas em conservadores, como Schaudinn, SAF, álcool prolivinílico, quando estão liquefeitas, ou diarréias e em formol a 10%, MIF, SAF, quando são formadas ou semi-sólidas. As fezes devem ser colocadas no fixador, tão logo sejam emitidas e na proporção de uma parte de fezes para três de conservador; devem ser bem homogeneizadas, para que a conservação atinja todo o material coletado.

A verificação do aspecto e da consistência das fezes é muito importante, principalmente se ela é disentérica e contém muco e sangue. A utilização de fezes liquefeitas após o uso de purgativos (fezes purgadas) é freqüente e, em muitos casos, aumenta a positividade dos exames. Nas fezes purgadas, o diagnóstico diferencial entre os trofozoítos é um pouco dificultado, pois muitas vezes a cromatina e o cariossoma ficam mais grosseiros.

O exame direto das fezes sem conservador é muito importante na distinção entre a disenteria amebiana e a bacilar. Nesta última, o número de evacuações é sempre maior, com tenesmo intenso e grande número de piócitos e hemácias intactas. Isto normalmente não ocorre na disenteria amebiana.

O exame a fresco das fezes deve ser feito tão logo ela seja emitida, no máximo 20 a 30 minutos após, pois tem como objetivo o encontro dos trofozoítos. O diagnóstico diferencial baseia-se principalmente no movimento, na diferenciação citoplasmática e na presença de hemácias. O exame direto deve ter apenas um valor de orientação ou triagem, à exceção dos casos em que são encontrados trofozoítos com ativa movimentação direcional e hemácias fagocitadas, em que o diagnóstico de disenteria amebiana pode ser feito com total segurança. Quando o exame direto não puder ser feito rapidamente, as fezes devem ser coletadas e colocadas nos fixadores. O Schaudinn é muito eficiente, porém muito tóxico e perigoso; só deve ser usado quando as fezes forem coletadas no hospital ou laboratório para evitar acidentes.

Fezes Formadas

Nas fezes formadas ou normais, o diagnóstico laboratorial é feito através do encontro dos cistos, utilizando-se técnicas de concentração. São muitas as técnicas de concentração; estão baseadas em dois princípios: 1) flutuação em solução de alta densidade, como a solução de sulfato de zinco a 33% e densidade 1.180. Esta técnica é usada no método de Faust e cols. (ver Capítulo 56); 2) centrifugação em éter: métodos de MIF e formol-éter. Além dessas técnicas, pode-se usar também o exame direto em que as fezes são diluídas com salina e coradas com lugol ou pelos métodos de sedimentação espontânea em água (método de Lutz, Hoffmam, Pons e Janer).

Os métodos de MIF, formol-éter ou Faust apresentam resultados muito semelhantes e detectam de 80% a 90% dos cistos. O método de Faust é mais difícil de ser feito, razão pela qual preferimos os métodos de MIF ou formol-éter.

Recomenda-se sempre fazer o exame direto como triagem, seguido do MIF, formol-éter ou Faust. Se necessário, faz-se coloração pela hematoxinina férrica. A utilização de substâncias como tetraciclinas, hidróxido de magnésio, óleos minerais, antidiarréicos (como caulim ou bismuto) e contraste radiológico (sulfato de bário) podem falsear ou dificultar os exames. Em vista disso, recomenda-se fazer o exame de fezes dez dias após terem sido administradas.

Como a eliminação dos cistos é intermitente e irregular, aconselha-se coletar as fezes em dias alternados e colocá-

las em conservadores. Um bom método, e muito utilizado, é coletar as fezes em solução de formol a 10%, dia sim e dia não, durante uma semana (as fezes podem ser coletadas no mesmo frasco), tomando-se o cuidado de homogeneizá-las sempre que o material for adicionado ao conservador. O exame poderá ser feito após o término da coleta. Outra alternativa é coletar e examinar o material em dias alternados. Esses procedimentos podem diagnosticar mais de 80% a 90% das infecções. A distinção entre a *E. hartmanni* é feita pela medida do cisto ou trofozoíto através de uma ocular micrométrica. Formas menores que 10µm são geralmente *E. hartmanni* e maiores, *E. histolytica* (Fig. 15.1).

Dianóstico Imunológico

Os métodos sorológicos estão sendo cada vez mais empregados, principalmente na amebíase extra-intestinal. Os métodos mais utilizados são: ELISA, imunofluorescência indireta, hemaglutinação indireta, além da contraimunoeletro-forese, imunodifusão em gel de ágar e o radioimunoensaio. Com a obtenção de antígenos mais puros, sensíveis, esses métodos têm sido muito promissores e cada vez mais utilizados. Na amebíase extra-intestinal, e principalmente no caso de abscesso hepático, em que os exames de fezes podem ser negativos, os exames sorológicos podem detectar cerca de 95% dos casos. Por isso, são considerados métodos de escolha no diagnóstico do abscesso hepático amebiano, servindo também para distingui-lo dos abscessos com outra etiologia. As limitações na utilização dos métodos imunológicos são: 1) dificuldades ao preparo e obtenção de antígenos; 2) persistência dos títulos durante meses e mesmo anos, após o tratamento. Geralmente dão resultado negativo nos casos assintomáticos. Por outro lado, são importantes na distinção entre amebíase invasiva e não-invasiva. Outro método que parece muito promissor é a pesquisa de coproantígenos pelo método de ELISA; pode diagnosticar, com certa segurança, tanto cisto como trofozoíto nas fezes, mesmo que em pequenas quantidades, o que não seria facilmente detectado pelos exames de fezes comuns. Contudo, este exame está em fase de padronização.

Outros Exames

A retossigmoidoscopia é um importante método na visualização das ulcerações, possibilitando a identificação do agente etiológico obtido do material das lesões. Radiografias, tomografias, ultra-sonografias e ressonância magnética constituem métodos de diagnóstico auxiliares que podem identificar a localização, o número e o tamanho dos abscessos, como também podem distingui-los de outras etiopatologias.

A punção do abscesso hepático pode ajudar a esclarecer a etiologia da doença, mas o encontro do trofozoíto no líquido do abscesso é difícil, necessitando para isso que o material seja previamente tratado e o microscopista tenha bastante experiência, para não confundi-lo com outras células, principalmente macrófagos. No entanto, a punção hepática só é recomendada nos casos em que não há regressão da doença após tratamento, pois constitui procedimento de alto risco em amebíase.

Diagnóstico Diferencial entre *E. histolytica* e *E. dispar*

Na maioria dos laboratórios de análise clínicas, mesmo aqueles de hospitais ou de clínicas, ainda não é possível fazer a diferenciação entre *E. histolytica* e *E. díspar*, pois na sua maioria são utilizados métodos de exames para detecção de cistos e trofozoítos e não podem ser diferenciados pela morfologia. A OMS, tendo em vista esta dificuldade, recomenda que os resultados dos exames sejam dados como cistos ou trofozoítos de *E. histolytical / E. dispar*. A diferenciação entre estas amebas é feita pelo perfil eletroforético de enzimas da via glicolítica, necessitando que as amebas sejam previamente cultivadas, o que dificulta seu emprego em diagnóstico laboratorial, necessitando a utilização de equipamentos e reagentes caros e importados. Ultimamente, têm sido utilizados métodos diagnósticos de pesquisa de coproantígenos específicos, principalmente para *E. histolytica*, usando-se a técnica de ELISA. Seus resultados têm sido promissores, com presença no mercado de alguns *kits* para tal fim. Eles utilizam anticorpos monoclonais para detecção de adesinas específicas. Embora seja um método rápido, fácil, específico e sensível, ainda não é usado rotineiramente devido ao alto custo.

Outro método para diferenciação dessas amebas que tem se mostrado sensível e específico é a PCR, mas sua utilização na rotina laboratorial ainda necessita de vários estudos para facilitar a sua execução e reduzir seu custo.

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que existam cerca de 480 milhões de pessoas no mundo infectadas com a *E. histolytica*, das quais 10% apresentam formas invasoras, isto é, alterações intestinais ou extra-intestinais. Essa incidência, entretanto, é muito variável dentro de cada país, independentemente das condições climáticas. Apesar de a prevalência ser maior nas regiões tropicais e subtropicais, talvez isto não se deva mais às precárias condições de higiene, educação sanitária e alimentação dos povos subdesenvolvidos dessas regiões do que propriamente ao clima (uma vez que nos países de clima frio, com baixas condições higiênicas, a prevalência também é alta).

Quanto à patogenicidade, a *E. histolytica* também apresenta um comportamento muito diferente nas várias regiões do globo. Até o presente, com base na mobilidade eletroforética de isoenzimas, foram identificadas em quatro continentes sete zimodemas potencialmente patogênicas.

No Brasil, a amebíase apresenta grande diversidade no número de indivíduos infectados ou com sintomatologia da doença, variando de região para região. No Sul e Sudeste do país, a prevalência varia de 2,5% a 11%, na Região Amazônica atinge até 19%, e nas demais regiões fica em torno de 10%. Há, no entanto, uma variação muito grande da incidência da doença, de acordo com as condições sanitária e socioeconômica da população, principalmente com relação às condições de habitação, presença de esgotos e água tratada. Os surtos de amebíase no Brasil não apresentam a gravidade e intensidade dos verificados no México, de alguns países da África e da Ásia. Predominam aqui as formas de colites não-disentéricas e os casos assintomáticos. Na Região Amazônica, a amebíase difere das outras regiões do

país, pois, além de ser mais prevalente, manifesta-se com mais gravidade. São freqüentes as formas disentéricas e os abscessos hepáticos, que, por sua vez, são raros em outras regiões, principalmente Sudeste e Sul do país. Em estudos feitos em crianças hospitalizadas no Instituto de Medicina Tropical em Manaus durante os anos de 1983 a 1986, 11,1% das crianças apresentaram abscessos hepáticos amebianos.

Vemos, portanto, que a epidemiologia da amebíase é muito variável de país para país. Entretanto, alguns aspectos são comuns:

- transmissão oral através de ingestão de cistos nos alimentos e água;
- a *E. histolytica* é endêmica em todas as áreas de sua distribuição, não causando epidemias;
- apesar de poder atingir todas as idades, é mais freqüente nos adultos;
- algumas profissões são mais atingidas (trabalhadores de esgoto etc.);
- coelhos, gatos, cães, porcos e primatas são os animais sensíveis à *E. histolytica*. Entre estes, o cão, o porco e algumas espécies de macacos foram encontrados infectados naturalmente por espécies de amebas morfologicamente iguais à *E. histolytica*. Talvez os macacos poderiam funcionar como fontes de infecção para a amebíase humana. Entretanto, os "portadores assintomáticos" é que são os principais responsáveis pela contaminação de alimentos e disseminação de cistos;
- os cistos permanecem viáveis (ao abrigo da luz solar e em condições de umidade) durante cerca de 20 dias.

PROFILAXIA

Está intimamente ligada à engenharia e à educação sanitária. Contudo, mesmo nos países desenvolvidos, ainda encontramos grande disseminação da *E. histolytica*, indicando ser o "portador assintomático" o grande responsável. Portanto, seria de grande valia o exame freqüente dos "manipuladores de alimentos" para detecção e tratamento de algum possível "portador assintomático" que estivesse atuando como fonte de infecção. Entretanto, isto só será conseguido após uma intensa e extensa campanha de educação sanitária, envolvendo-se todo o pessoal responsável pela área de saúde pública. Este pessoal terá como função básica a orientação da população em geral, e, particularmente, das professoras primárias que serão os grandes elementos divulgadores. Aliás, em todo e qualquer serviço de educação sanitária, a professora primária tem um papel fundamental na divulgação do saber e na preparação do espírito da juventude que se forma. Outro fator profilático importante é o combate às moscas, especialmente *M. domestica* e a *Chrysomya* sp., que freqüentam lixos, dejetos humanos e também alimentos dentro das casas (ver Capítulo 44).

Com finalidade doméstica, é possível evitar a ingestão de cistos viáveis, procurando lavar bem e tratar todos os alimentos crus. As verduras devem ser mergulhadas por 15 minutos numa solução de 0,3g de permanganato de potássio para 10 litros de água ou três gotas de iodo por litro de água. Com esse procedimento, os cistos morrem. Em seguida, lavam-se as verduras em água corrente, limpa. A OMS sugere, ainda, como profilaxia para várias doenças, que "em uma comunidade com pequeno recurso financeiro, todo ele deve ser aplicado em saneamento básico".

A vacina contra *E. histolytica* tem sido tentada e, em animais de laboratório, já foram feitos diversos experimentos com relativo sucesso. As vacinas testadas foram feitas usando-se extratos de ameba, cultura de amebas monoxênicas (não-patogênicas) e, principalmente, cultura axênica (atenuada ou inativada) de *E. histolytica*, intradermicamente.

TRATAMENTO

Os medicamentos utilizados no tratamento da amebíase podem ser divididos em três grupos:

1) Amebicidas que atuam diretamente na luz intestinal;

2) Amebicidas tissulares;

3) Amebicidas que atuam tanto na luz intestinal como nos tecidos.

Amebicidas que Atuam Diretamente na Luz Intestinal

São os que têm uma ação direta e por contato sobre a *E. histolytica* aderidas à parede ou na luz do intestino. Neste grupo estão relacionados:

- Derivados da quinoleína, diiodo-hidroxiquinoleína, iodocloro-hidroxiquinoleína e cloridroxiquinoleína.
- Antibióticos: paramomicina e eritromicina.
- Outros derivados: furoato de diloxamina, clorobetamida e clorofenoxamida.

São também utilizados os medicamentos de síntese, como Falmonox (Teclosan), que são dicloroacetamídicos usados por via oral na dose de dois comprimidos de 500mg por dia durante sete dias. O outro medicamento é o Kitnos (Etofamida), apresentado em comprimidos de 500mg; o tratamento é feito com dois comprimidos por dia durante cinco a sete dias, atuam sobre os cistos.

Amebicidas de Ação Tissular

Atuam na parede do intestino e no fígado. São compostos de cloridrato de emetina, cloridrato de diidroemetina e cloroquina, e esta última só atua no fígado. A emetina e a diidroemetina são usadas por via intramuscular; são muito tóxicas e só usadas quando os outros medicamentos não derem bons resultados. A emetina é usada na dose de 1mg/kg de peso por sete dias e a diidroemetina na dose de 1,5mg/kg de peso também por sete dias.

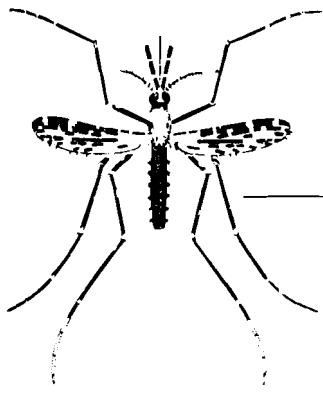
Amebicidas que Atuam Tanto na Luz Intestinal como nos Tecidos

Antibióticos são utilizados isolados ou principalmente em combinações com outros amebicidas: tetraciclinas e seus derivados, clorotetraciclina e oxitetraciclinas; eritromicina; espiramicina e paramomicina.

Derivados imidazólicos: estão incluídos neste grupo os amebicidas mais efetivos e mais usados: metronidazol (Flagyl), ornidazol, nitroimidazol e seus derivados, secnidazol e tinidazol. Estes medicamentos tanto podem ser utilizados por via oral (comprimidos e suspensões) como injetáveis. O

metronidazol é, sem dúvida, um dos amebicidas mais usados; é muito bem tolerado, sendo hoje praticamente a droga de escolha para tratamento tanto da amebíase intestinal como hepática, nas doses de 500 a 800mg, três vezes ao dirante durante sete dias. O secnidazol tem sido usado em dose única de 30mg/kg de peso para adultos.

No caso de portadores assintomáticos ou de colites não-disentéricas, são indicados os medicamentos de ação direta na luz intestinal, como o teclosan e etofamida, e, em muitos casos, torna-se necessário repetir o tratamento; o Flagyl também tem sido utilizado com bons resultados. A OMS, em sua resolução de 1997 do México, não recomenda o tratamento de indivíduos parasitados pela *E. díspar*. No entanto, devido à dificuldade de distinção entre essas duas espécies, muitos clínicos e pesquisadores recomendam o tratamento com fármacos de ação luminar, como os já citados aqui.

Na amebíase extra-intestinal, principalmente no abscesso hepático, o medicamento de escolha tem sido o metronidazol com seus compostos em doses de 500 a 800mg, três vezes ao dia durante cinco a dez dias. Geralmente é utilizado sob a forma de comprimido; mas nos casos mais graves ou severos, pode ser utilizado por via injetável. Nos casos que não apresentam bons resultados, aconselha-se associá-lo à emetina ou diidroemetina e antibióticos.

Amebas de Vida Livre 16

David Pereira Neves

INTRODUÇÃO

As espécies de amebas de vida livre ou, mais bem denominadas, "amebas parasitárias facultativas ou oportunistas" possuem uma história do conhecimento de sua patogenicidade muito interessante. Em 1958, Culbertson e cols. verificaram que a *Acanthamoeba* era capaz de apresentar efeito ciolítico em meios de cultura de tecido e provocar meningoencefalite em animais de laboratório. Foi pensado, então, que essas amebas poderiam, talvez, ser capazes de causar lesões no SNC humano. Pesquisadores atentos, em diversas partes do mundo, passaram a estudar essa possibilidade, procurando determinar a *causa mortis* e a etiologia de certas infecções do sistema nervoso central, até então desconhecidas. Em 1965, foi relatado o primeiro caso de meningoencefalite aguda (diagnóstico *post-mortem*) em um jovem, na Austrália, e, em 1966, o segundo, nos EUA, comprovando a hipótese. No Brasil, os primeiros casos humanos foram relatados por Campos, R., 1977, e Salles-Gomes, 1978, seguindo-se pesquisas importantes de Foronda A e Affonso MHT, em São Paulo, Salazar H e Moura H, no Rio de Janeiro. Os países com relatos de casos de meningoencefalites, além da Austrália, EUA e Brasil, são: Bélgica, Inglaterra, República Tcheca, Índia, Nova Guiné, Nova Zelândia, Nigéria, Panamá, Porto Rico, Venezuela e outros. Até 1966, foram relatados 345 casos de meningoencefalites, assim distribuídos: 179, por *Naegleria fowleri*; 103, por *Acanthamoeba* sp.; e 63 por *Balamuthia mandrilaris*.

Atualmente, sabe-se que amebas de vida livre podem causar meningoencefalite, encefalite granulomatosa e ceratite (úlcera da córnea). Provavelmente casos humanos ocorram desde longa data, mas podemos pensar que estamos frente a protozoários em transição para a vida parasitária, o que aumenta a necessidade de pesquisas para se compreender melhor esses novos parasitos, sua patogenia e epidemiologia.

ESPÉCIES PRINCIPAIS

Na natureza existem dezenas de espécies, porém, as que podem atingir os humanos são as seguintes:

a) Família Schizopyrenidae, com 14 gêneros e apenas uma espécie, *Naegleria fowleri* (Carter, 1970) — é patogênica;

b) Família Hartmanellidae, com 23 gêneros, e, um deles — *Acanthamoeba*, apresenta oito espécies de interesse: *A. cullbertsoni, A. castellanii, A. polyphaga, A. royreba, A. astronyxis, A. hatchetti, A. rhysodes* e *A. palestinensis*. O diagnóstico dessas amebas para as patologias humanas tem sido dado como *Acanthamoeba* spp., sem designar a espécie.

c) Família Leptomyxidae (da ordem Leptomyxida), com as espécies *Leptomyxa* e *Balamuthia mandrilaris*.

Assim, temos meningoencefalites fulminantes que causam a morte em três a sete dias, tendo como etiologia primária a *Naegleria fowleri*; a encefalite granulomatosa crônica, que pode levar à morte após longos períodos, é devida a espécies de *Acanthamoeba*, que também podem causar ceratites e, em aidéticos ou imunodeficientes, podem acometer outros órgãos, como pele e pulmões. Espécies dos gêneros *Valkampfia* e *Hartmanella* já foram indicadas como possíveis agentes de alguma patologia humana, sem, contudo, ter havido um diagnóstico conclusivo, razão pela qual atualmente não são consideradas patogênicas.

BIOLOGIA E PATOGENIA

Ultimamente têm sido relatados centenas de casos (no mundo) de ceratite, mas já se sabe que as amebas (*Acanthamoeba* spp.) só invadem a córnea previamente lesada. Se houver abrasão ampla, a ceratite tem desenvolvimento rápido, com ulceração da córnea, muita dor e perda de visão variável. Em usuários de lentes de contato, as pequenas lesões advindas do uso incorreto desse corretivo visual podem permitir a penetração das amebas, muitas vezes contaminantes de soluções salinas preparadas em casa. O aumento do uso de lentes de contato, especialmente a gelatinosa, associado à falta de cuidado e higiene, tende a ampliar o número de casos de ceratite por *Acanthamoeba* spp.

Essas amebas são freqüentemente encontradas no solo e nas águas de lagos e rios. As formas trofozoíticas são ati-

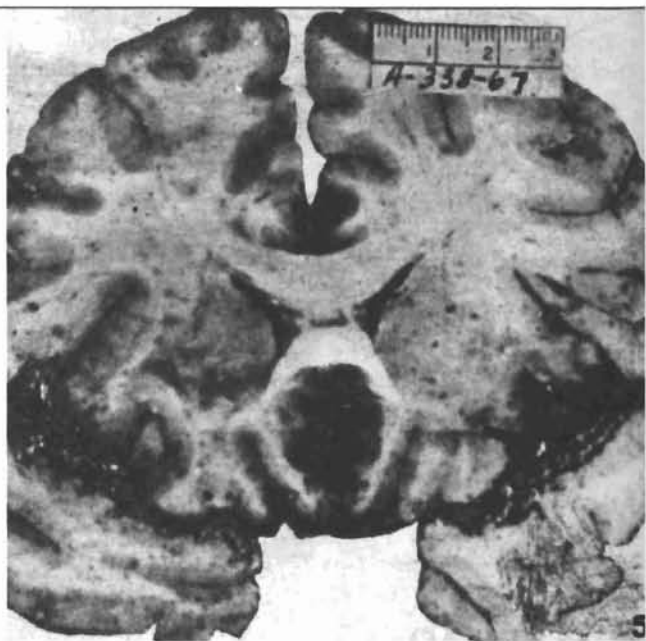
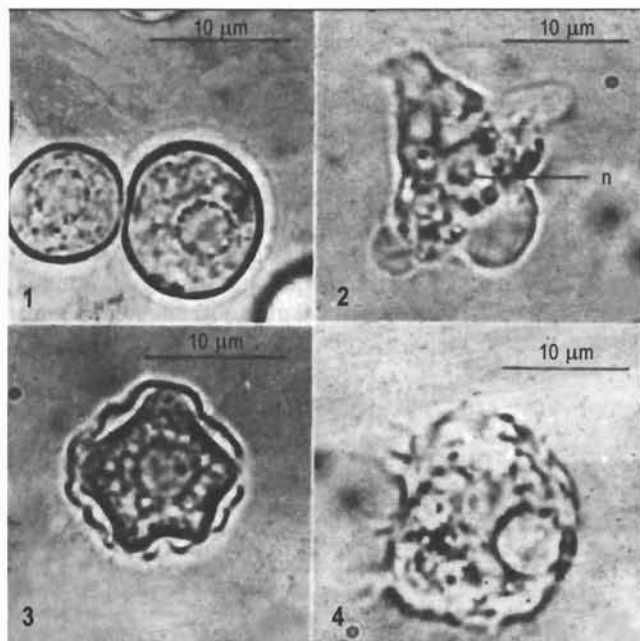



Fig. 16.1 — *Amebas de vida livre: 1) Cisto de* Naegleria *(notar os grãos de cromatina em camada punctiforme perinuclear); 2) trofozoíto de* N. gruberi *(n = núcleo); 3) cisto de* Acanthamoeba polyphaga*; 4) trofozoíto desta espécie (Fotos 1, 2, 3 e 4 segundo Franke e cols. J. Parasitol. 68 (1), 1982); 5) corte de cérebro humano mostrando necrose hemorrágica causada por* Naegleria *(Foto gentilmente cedida por Mosby Co. Medical Parasitol., 1981.)*

vas e alimenta-se de bactérias; os cistos são encontrados no solo seco ou na poeira. O desencistamento ocorre quando os cistos entram em ambiente úmido, principalmente em presença de *Escherichia coli* e outras bactérias. Os trofozoítos multiplicam-se por divisão binária simples. A *N. fowleri*, comum em lagos e brejos, apresenta em certos períodos de seu ciclo de vida livre formas flageladas. Essas entrariam em contato mais facilmente com os banhistas. Já as espécies de *Acanthamoeba* não apresentam formas flageladas, o que explica o menor número de casos humanos provocados por essas últimas amebas.

As formas flageladas movem-se ativamente na água e ao entrarem em contato com a mucosa nasal transformam-se em trofozoítos ativos; daí, via epitélio neuroolfativo atingem o cérebro, onde se disseminam por via sangüínea. O mecanismos exato pelo qual as amebas provocam lesões não está bem claro. Alguns autores supõem uma agressão direta na célula nervosa, já outros suspeitam de agentes citopáticos produzidos pelo protozoário.

Nos casos em que foram retirados trofozoítos de lesões humanas e instilados intranasalmente em camundongos, desenvolveu-se uma rinite amebiana, seguida de invasão do bulbo olfatório e de todo o SNC, causando meningoencefalite amebiana e morte do animal; quando inoculados na árvore brônquica, as lesões pulmonares foram graves. Nessas inoculações experimentais, a *Naegleria* tem sido mais patogênica. Foi verificado que cepas virulentas de amebas de vida livre produzem fosfolipase A em quantidade muito maior do que as não-patogênicas, indicando que a penetração na mucosa nasal possa ocorrer por ação enzimática citolítica, combinada com fagocitose.

Os casos humanos de meningoencefalite podem apresentar-se de duas formas: aguda e crônica. Os casos agudos em geral têm como agente etiológico a *N. fowleri*; é uma lesão hemorrágico-necrótica mais freqüentemente atingindo a base do lobo frontal e o cerebelo. Em geral está relacionada com banhistas jovens, que até alguns dias antes do início dos sintomas gozavam de perfeita saúde e nadaram em lagoas ou piscinas malcuidadas.

Os casos crônicos têm sido associados às espécies de *Acanthamoeba*. Em geral, ocorre uma lesão granulomatosa ("encefalite amebiana granulomatosa"), em pacientes debilitados e, muitas vezes, imunodeprimidos (por ação medicamentosa ou por outra doença imunodepressora). Podem também ocorrer lesões oculares (úlceras, opacificação da córnea e cegueira) provocadas por espécies de *Acanthamoeba polyphaga*. Casos de pneumonia têm sido descritos.

Levantamentos feitos em soldados indicaram a presença de amebas de vida livre no nasofaringe, muitas vezes com história de nasofaringite, cefaléia e epistaxe.

A prevenção da encefalite amebiana só pode ser feita pela abstinência de natação em lagoas, piscinas e rios passíveis de estarem contaminados. Apesar de poder ocorrer infecções em mamíferos e moluscos, não se conhece a importância deles na manutenção do protozoário.

DIAGNÓSTICO

- Clínico — muito difícil, pois no início se confunde com uma rinite inespecífica, mas que pode evoluir rapidamente para a morte, razão pela qual a maioria dos diagnósticos são feitos *post-mortem*. Em geral, poucas horas após o contato com a água contaminada por *Naegleria* surgem sintomas nasais (rinite); três a sete dias após (período de incubação), a doença se manifesta por cefaléia, febre, náuseas, vômitos, convulsões e morte (decorrentes do comprometimento do SNC). Nos casos provocados por *Acanthamoeba* spp., ou *B. mandrillaris*, a evolução é mais lenta e quase

sempre ocorrem em pacientes imunodeprimidos. As manifestações neurológicas são variadas e dependem da localização das lesões. Os casos de ceratite são sempre decorrentes de lesões da córnea por traumatismos externos ou pelo uso inadequados de lentes de contato.

- Laboratorial — a primeira medida é a coleta do material no órgão afetado (liquor cefalorraquiano, mucosa nasal, faringe etc.), fazendo-se exame direto a fresco ou corado pela hematoxilina férrica, Giemsa ou Gram; é recomendável, também, fazer a cultura do material coletado, conforme indicado adiante.

O imunodiagnóstico ainda está em fase de pesquisa, porém a imunoeletroforese, a imunofluorescência, a imunodifusão em gel e o *imunoblot* têm sido muito úteis, especialmente para identificar os casos e as espécies de *Naegleria*.

Em vista da grande importância que vem sendo dada ao estudo das meningoencefalites provocadas por amebas de vida livre, sugerem-se em seguida dois meios de cultura para isolamento desses protozoários. O isolamento e a manutenção das culturas podem ser feitos a partir do material coletado de águas (ou lodo) de piscinas, lagoas, aquários, líquido cefalorraquiano ou secreção nasal. O material deve ser semeado com todos os cuidados bacteriológicos de assepsia.

1) Meio de ágar — infusão de feno:

"Preparados a partir de amostras de fero de capim colonião (*Panicum maximum*), jaraguá (*Hyparrhenia rufa*), gordura (*Melinis minutiflora*), diluídas à razão de 3,0g por 100ml de água destilada, com 1,5% de ágar." (Foronda, 1979)

2) Meio de ágar — infusão de soja:

"Preparação com farinha de soja "Superbom" diluída à razão de 0,2g por 100ml de água destilada, solidificada com ágar a 1,5%." (Foronda, 1979)

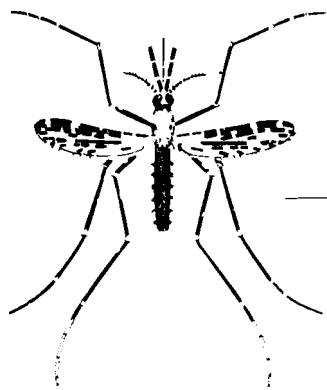
Após preparo do meio, o mesmo é distribuído em placas de Petri (para cultivo) e em tubos de ensaio (para isolamento e cultivo). Após o inóculo, a cultura deve ser mantida a 23-28°C ou 37°C com repiques a cada sete dias, aproximadamente.

TERAPÊUTICA

A terapêutica ainda é problemática, pois não se conhece uma medicação específica eficiente, apesar das centenas de drogas testadas. Os medicamentos com algum efeito e usados nos pacientes com vida foram a anfotericina B, o miconazol e a rifampicina, por vias intravenosa e intracecal. Os medicamentos devem ser usados o mais precocemente possível.

Nos casos de ceratite, a terapêutica também é difícil, podendo-se usar topicamente os seguintes medicamentos: isotianato de propamidina (colírio ou pomada), polihexametileno de biguanida (colírio) e neomicina (colírio); cetoconazol ou itraconazol, via oral. Esses medicamentos podem ser associados a antiinflamatórios, porém o uso de corticóides é controvertido. O transplante de córnea, após a cura parasitológica, pode permitir o retorno da visão.

Entamoeba moshkovskii (Tshalaia, 1941). Essa é outra ameba de vida livre, encontrada em instalações de tratamento de água, esgotos e mesmos fontes de água sem contaminação. É encontrada no mundo todo, mas não é patogênica para o homem nem para os animais experimentados. É uma espécie morfologicamente igual à *E. histolytica* (trofozoítos e cistos), mas biológica e fisiologicamente distinta. Aliás, estudos recentes supõem que a *E. moshkovskii* tenha a mesma origem filogenética da *E. histolytica* e, além de apresentar-se com formas de vida livre, poderia parasitar ou viver como comensal em animais aquáticos inferiores.

Pela sua semelhança morfológica com a *E. histolytica* (tanto na forma cística quanto trofozoítica) e pela facilidade de manutenção em laboratório (cultura em temperatura ambiente — 20/25°C), é um ótimo modelo para aula e pesquisas. No Brasil, já foi isolada de diversos locais, independente de contaminação por esgotos.

Plamodium — Malária 17

Érika Martins Braga
Cor Jesus Fernandes Fontes

INTRODUÇÃO

Apesar de muito antiga, a malária continua sendo um dos principais problemas de saúde pública no mundo. Estima-se que a doença afeta cerca de 300 milhões de pessoas nas área subtropicais e tropicais do planeta, resultando em mais de um milhão de mortes a cada ano, na grande maioria, crianças.

Também conhecida como paludismo, febre palustre, impaludismo, maleita ou sezão, a malária foi primeiramente citada na era pré-Cristã, por Hipócrates. Foi ele quem descreveu as suas características de ocorrência sazonal e de febre com padrão paroxístico e intermitente. Entretanto, foi somente no início do século XIX que o termo malária teve origem. Escritores italianos defendiam a tese de que a doença era causada por vapores nocivos exalados dos pântanos tiberianos, designando-a "mal aria", cujo sentido literal é "mau ar". Apenas em 1880, um médico francês, Charles Louis Alphonse Laveran, conseguiu observar organismos em movimento ao examinar, a fresco, o sangue de um paciente com malária. A descoberta de que a malária era uma hemoparasitose foi posteriormente confirmada por Gerhardt, em 1884, que conseguiu reproduzir a doença a partir de transfusão de sangue infectado. Em 1885, Golgi e cols. descreveram o ciclo assexuado do parasito (por isso denominado ciclo de Golgi) e, em 1891, a morfologia dos parasitos sangüíneos foi a demonstrada através do método de esfregaços corados, desenvolvido por Romanowsky. A transmissão, no entanto, só foi conhecida numa sucessão de descobertas. Em 1894, Manson, ao estudar a transmissão de *Wuchereria bancrofti* por mosquitos, aventou a hipótese de que os mesmos poderiam ser os transmissores da malária. Ronald Ross, em 1897, trabalhando na Índia, descobriu oocistos no estômago de mosquitos que haviam se alimentado sobre um paciente malarígeno. No ano seguinte, e ainda na Índia, Ross conseguiu transmitir a malária aviária, passando o plasmódio de ave a ave através de um mosquito do gênero *Culex*. Esses estudos permitiram que os pesquisadores italianos Grassi, Bastianelli e Bignami, em 1898 e 1899, tivessem a glória de descobrir o desenvolvimento completo das três espécies de plasmódio humano em anofelinos.

A partir do conhecimento do ciclo de vida do parasito, diferentes estratégias de ataque à doença têm sido propostas, visando à interrupção de sua transmissão. Entre elas destaca-se o Programa de Erradicação da Malária, proposto em 1955 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), centrado principalmente em ações verticais, incluindo a borrifação de paredes com inseticida de ação residual (DDT) e o tratamento em massa com um antimalárico de baixa toxicidade (cloroquina). Este esforço mundial para erradicar a doença, apesar de bem-sucedido em vários países do mundo, apresentou efeito limitado em extensas regiões da África, Ásia e América do Sul, incluindo a Amazônia brasileira. Todavia, a emergência da resistência de parasitos aos antimaláricos e as limitações ao uso de inseticidas, associadas ao panorama político-econômico mundial, desencadearam um agravamento da situação epidemiológica da malária nas três últimas décadas. O reconhecimento deste panorama fez com que a estratégia de enfrentamento do problema fosse modificada ao longo dos anos. Atualmente a OMS possui um plano de ação iniciado em 1995, denominado Estratégia Global da Malária, o qual enfatiza a integração das atividades de controle às atividades dos serviços gerais de saúde, reconhecendo as especificidades locais de cada situação a ser enfrentada.

AGENTE ETIOLÓGICO

Os parasitos causadores de malária pertencem ao filo Apicomplexa, família *Plasmodiidae* e ao gênero *Plasmodium*. Atualmente são conhecidas cerca de 150 espécies causadoras de malária em diferentes hospedeiros vertebrados. Destas, apenas quatro espécies parasitam o homem: *Plasmodium falciparum, P. vivax, P. malariae* e *P. ovale.* Este último ocorre apenas em regiões restritas do continente africano.

ETIOLOGIA

Ciclo Biológico dos Plasmódios Humanos

Hospedeiro Vertebrado — Humanos

A infecção malárica inicia-se quando esporozoítos infectantes são inoculados nos humanos pelo inseto vetor. Du-

rante um repasto sangüíneo infectante, aproximadamente 15 a 200 esporozoítos são inoculados sob a pele do hospedeiro, permanecendo ali por cerca de 15 minutos antes de alcançarem a corrente sangüínea. Os esporozoítos são móveis, apesar de não apresentarem cílios ou flagelos. Essa motilidade está intimamente associada à reorientação de proteínas na superfície do parasito, como é o caso das proteínas circum-esporozoíto (CS) e da proteína adesiva relacionada com a trombospondina (TRAP), essenciais para a invasão das células hospedeiras. Recentemente foi demonstrado que esporozoítos de *Plasmodium* podem entrar em células hospedeiras sem nelas se desenvolverem. Isto propicia a sua migração por diferentes células, antes que ocorra a infecção de um hepatócito, com conseqüiente formação de um vacúolo parasitóforo. O processo de passagem por células é bastante rápido e parece não depender de reconhecimento específico, uma vez que várias células de mamíferos podem estar envolvidas. Entretanto, somente no hepátócito se processa o desenvolvimento parasitário, cerca de 30 minutos após a infecção. A eficiência da invasão e a especificidade da célula-alvo sugerem a participação de moléculas do parasito e receptores específicos na superfície da célula hospedeira. Várias evidências experimentais demonstram que a proteína CS participa ativamente deste processo. Uma região altamente conservada desta molécula (Região II) liga-se à proteoglicanos contendo cadeias de heparan-sulfato na superfície dos hepatócitos, possibilitando assim a invasão. Uma hipótese aventada para explicar a chegada do parasito ao hepatócito é a de que o esporozoíto, pela sua capacidade de migrar por diferentes células, atravesse as células de Kupffer, passando pelo espaço de Disse, até atingir os hepatócitos. Após invadir o hepatócito, os esporozoítos se diferenciam em trofozoítos pré-eritrocíticos. Estes se multiplicam por reprodução assexuada do tipo *esquizogonia*, dando origem aos *esquizontes* teciduais e posteriormente a milhares de *merozoítos* que invadirão os eritrócitos. Esta primeira fase do ciclo é denominada *exo-eritrocítica*, pré-eritrocítica ou *tissular* e, portanto, precede o ciclo sangüíneo do parasito.

O desenvolvimento nas células fígado requer aproximadamente uma semana para o *P. falciparum* e *P. vivax* e cerca de duas semanas para o *P. malariae*. Nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale,* o mosquito vetor inocula populações geneticamente distintas de esporozoítos: algumas se desenvolvem rapidamente, enquanto outras ficam em estado de latência no hepatócito, sendo por isso denominadas hipnozoítos (o grego *hypnos*, sono). Estes hipnozoítos são responsáveis pelas recaídas tardias da doença, que ocorrem após períodos variáveis de incubação, em geral dentro de seis meses para a maioria das cepas de *P. vivax.* As recaídas são, portanto, ciclos pré-eritrocíticos e eritrocíticos conseqüentes da esquizogonia tardia de parasitos dormentes no interior dos hepatócitos.

O ciclo *eritrocítico* inicia-se quando os merozoítos tissulares invadem os eritrócitos. A interação dos merozoítos com o eritrócito envolve o reconhecimento de receptores específicos. Para o *P. falciparum,* o principal receptor são as glicoforinas (glicoproteínas presentes no eritrócito) e para o *P. vivax*, a glicoproteína do grupo sangüíneo Duffy. Além disso, o *P. vivax* invade apenas reticulócitos, enquanto o *P. falciparum* invade hemácias de todas as idades. Já o *P. malariae* invade preferencialmente hemácias maduras. Essas características têm implicações diretas sobre as parasitemias verificadas nas infecções causadas pelas diferentes espécies de plasmódios. O desenvolvimento intra-eritrocítico do parasito se dá por esquizogonia, com conseqüente formação de merozoítos que invadirão novos eritrócitos. Depois de algumas gerações de merozoítos sangüíneos, ocorre a diferenciação em estágios sexuados, os gametócitos, que não mais se dividem e que seguirão o seu desenvolvimento no mosquito vetor, dando origem aos esporozoítos.

O ciclo sangüíneo se repete sucessivas vezes, a cada 48 horas, nas infecções pelo *P. falciparum, P. vivax* e *P. ovale*, e a cada 72 horas, nas infecções pelo *P. malariae.* A fonte de nutrição de trofozoítos e esquizontes sangüíneos é a hemoglobina, porém alguns componentes metabólicos necessários ao seu desenvolvimento são procedentes do plasma: glicose, metionina, biotina, certas purinas e pirimidinas, fosfato e ácido paraminobenzóico (PABA). A ingestão da hemoglobina se faz através de uma organela especializada, o citóstoma. A digestão ocorre dentro de um vacúolo digestivo, com a formação do *pigmento malárico*, ou *hemozoína*, que consiste em monômeros ou dímeros de ferriprotoporfiria IX (heme), metemoglobina e proteínas plasmodiais. Após o término da esquizogonia e o rompimento das hemácias parasitadas, o pigmento malárico acumulado no citoplasma do eritrócito é liberado no plasma e posteriormente fagocitado pelas células de Kupffer no fígado ou pelos macrófagos do baço e de outros órgãos (Fig. 17.1).

Hospedeiro Invertebrado — Inseto

Durante o repasto sangüíneo, a fêmea do anofelino ingere as formas sangüíneas do parasito, mas somente os gametócitos serão capazes de evoluir no inseto, dando origem ao *ciclo sexuado* ou *esporogônico*. No intestino médio do mosquito, fatores como temperatura inferior a 30°C e aumento do pH por baixa pressão de CO_2 estimulam o processo de gametogênese (gametócitos se transformam em gametas extracelulares) poucos minutos após a ingestão do sangue. O gametócito feminino transforma-se em macrogameta e o gametócito masculino, por um processo denominado exflagelação, dá origem a oito microgametas. Em 20-30 minutos, um microgameta fecundará um macrogameta, formando o ovo ou zigoto. Dentro de 24 horas após a fecundação, o zigoto passa a movimentar-se por contrações do corpo, sendo denominado oocineto. Este atravessa a matriz peritrófica (membrana que envolve o alimento) e atinge a parede do intestino médio, onde se encista na camada epitelial do órgão, passando a ser chamado oocisto. Inicia-se então o processo de divisão esporogônica e, após um período de nove a 14 dias, ocorre a ruptura da parede do oocisto, sendo liberados os esporozoítos formados durante a esporogonia. Estes serão disseminados por todo o corpo do inseto através da hemolinfa até atingir as células das glândulas salivares. Estes esporozoítos atingirão o canal central da glândula e ingressarão no ducto salivar para serem injetados no hospedeiro vertebrado, juntamente com a saliva, durante o repasto sangüíneo infectante.

Hábitat

O hábitat varia para cada fase do ciclo dos plasmódios humanos. No homem, as formas infectantes, os esporozoítos,

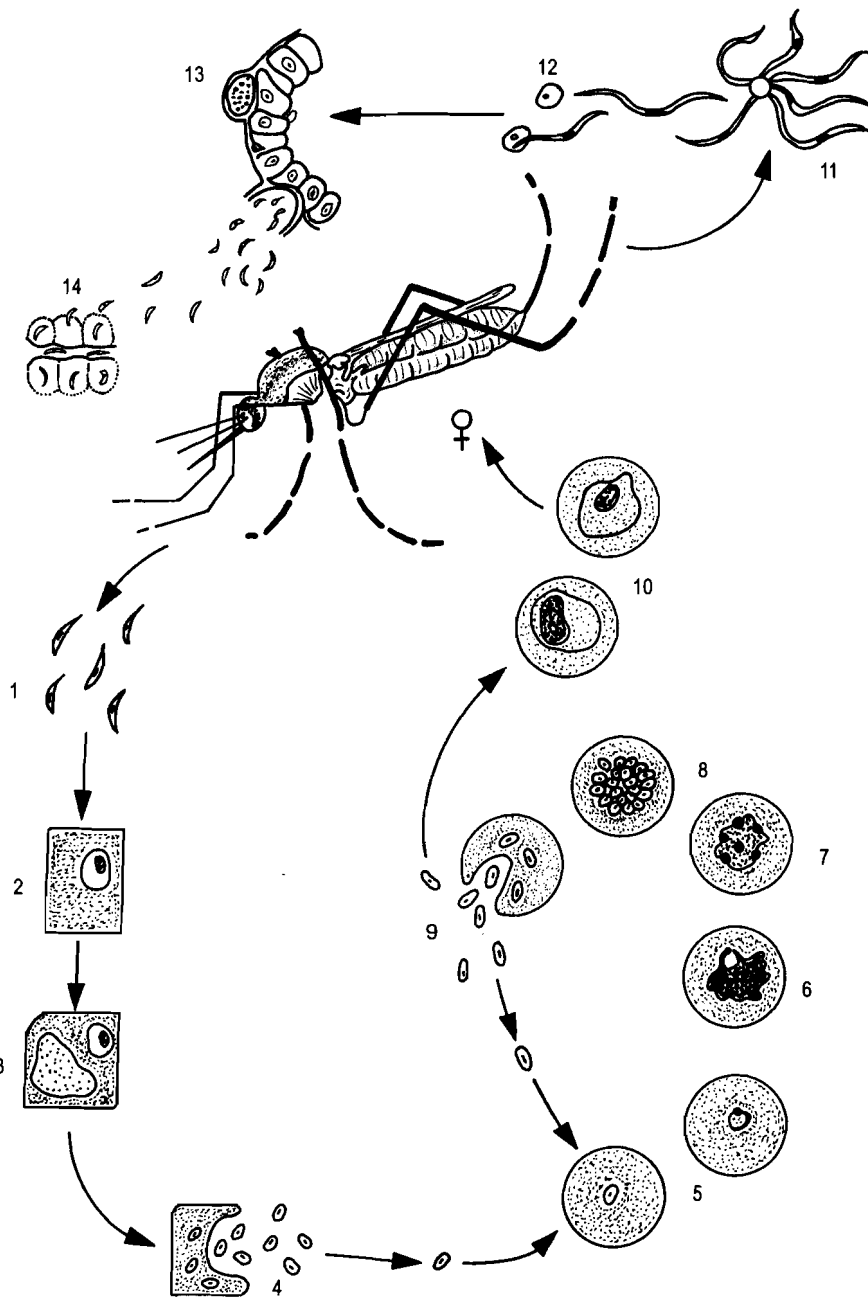



Fig. 17.1 — *Ciclo do* Plasmodium*: em humanos: esporozoítos infectantes são inoculados no homem pelo inseto vetor (1), permanecendo na circulação por pouco tempo. Após invadir o hepatócito, os esporozoítos se diferenciam em trofozoítos pré-eritrocíticos (2) que se multiplicam por reprodução assexuada do tipo esquizogonia, dando origem aos esquizontes teciduais (3) e posteriormente a milhares de merozoítos (4) que invadirão os eritrócitos. Após invadir os eritrócitos, estes transforma-se em trofozoítos jovens (5) e posteriormente em trofozoítos maduros (6). O desenvolvimento intra-eritrocítico do parasito se dá por esquizogonia, com conseqüente formação de esquizontes (7 e 8) dando origem aos merozoítos (9) que invadirão novos eritrócitos. Depois de algumas gerações de merozoítos sangüíneos, ocorre a diferenciação em estágios sexuados, os gametócitos (10). No vetor: somente os gametócitos serão capazes de evoluir no inseto, dando origem ao ciclo sexuado ou esporogônico. O gametócito masculino, por um processo denominado exflagelação, dá origem a oito microgametas (11) e o gametócito feminino transforma-se em macrogameta (12). Cada microgameta fecundará um macrogameta, formando o ovo ou zigoto que é móvel e atinge a parede do intestino médio, se encistando na camada epitelial do órgão, passando a ser chamado oocisto (13). Inicia-se então o processo de divisão esporogônica e, após a ruptura da parede do oocisto, os esporozoítos formados são liberados e atingirão as células das glândulas salivares do mosquito (14). (Desenho de Andrea Alves de Azevedo, monitora de Parasitologia da Faculdade de Medicina da UFMG-1999.)*

circulam brevemente na corrente sangüínea. Na etapa seguinte o parasito se desenvolve no interior do hepatócito e, posteriormente, nos eritrócitos.

No inseto vetor, as diferentes formas evolutivas desenvolvem-se sucessivamente no interior da matriz peritrófica, no epitélio médio, na hemolinfa e nas glândulas salivares.

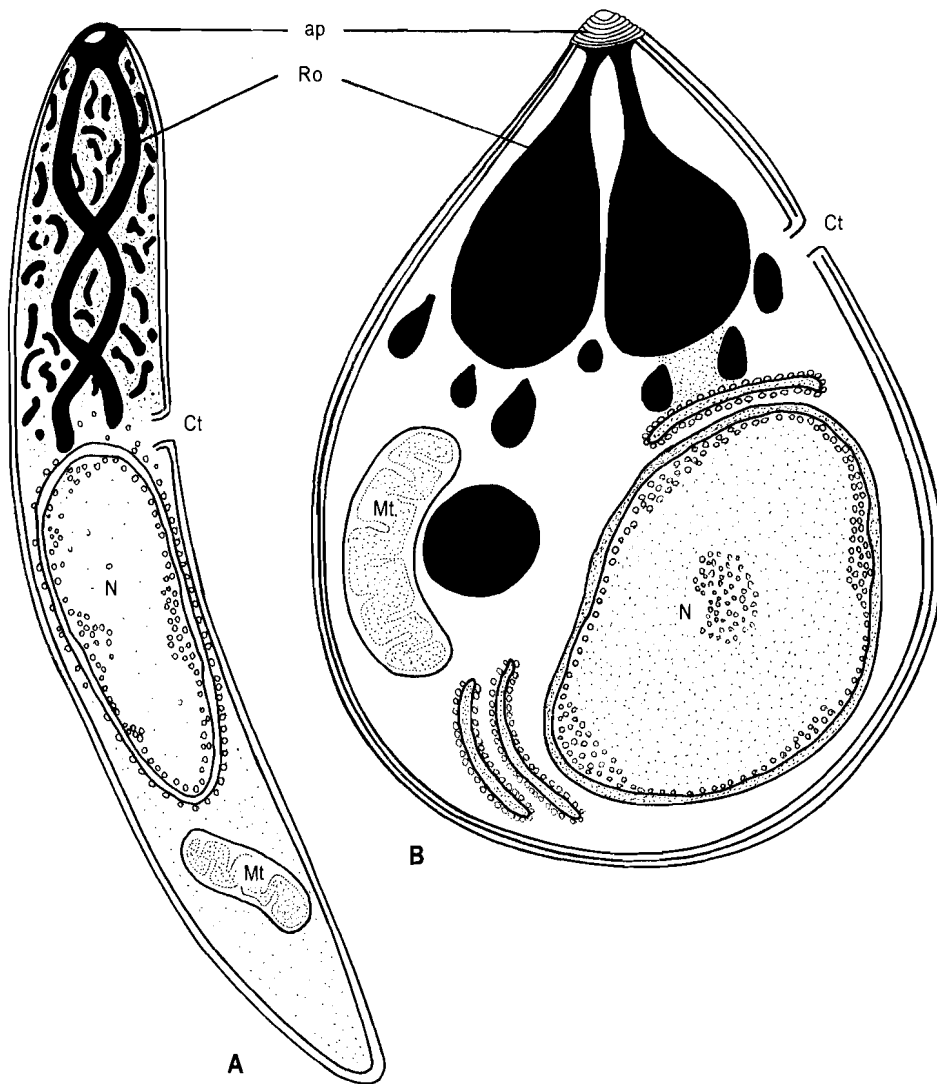



Fig. 17.2 — *Desenho esquemático de um esporozoíto (A) e de um merozoíto (B), evidenciando as principais estruturas. Ro: roptrias; Ap: anel polar, Ct: citóstoma; N: núcleo; Mt: mitocôndria. (Desenho de Andrea Alves de Azevedo, monitora de Parasitologia da Faculdade de Medicina da UFMG-1999.)*

Transmissão

A transmissão natural da malária ao homem se dá quando fêmeas de mosquitos anofelinos (gênero *Anopheles*), parasitadas com esporozoítos em suas glândulas salivares, inoculam estas formas infectantes durante o repasto sangüíneo. As fontes de infecção humana para os mosquitos são pessoas doentes ou mesmo indivíduos assintomáticos, que albergam formas sexuadas do parasito. Primatas não-humanos podem funcionar como reservatórios de *P. malariae*. A infecção natural do homem com espécies de plasmódios simianos é pouco relatada. Os mosquitos envolvidos na transmissão natural da malária são abordados no Capítulo 44.

Apesar de infreqüente, a infecção malárica pode ser transmitida acidentalmente, como resultado de transfusão sangüínea, compartilhamento de seringas contaminadas e acidentes em laboratório. A infecção congênita tem sido também raramente descrita. Nestes casos, o ciclo exo-eritrocítico não é observado.

MORFOLOGIA

Os plasmódios variam individualmente em tamanho, forma e aparência, de acordo com o seu estágio de desenvolvimento e com suas características específicas. As formas evolutivas extracelulares, capazes de invadir as células hospedeiras (esporozoítos, merozoítos, oocineto), possuem um complexo apical formado por organelas conhecidas como roptrias e micronemas, diretamente envolvidas no processo de interiorização celular. À microscopia eletrônica, estas formas do parasito apresentam uma membrana externa simples e uma membrana interna dupla, que é fenestrada e incompleta, principalmente na extremidade anterior, onde está localizado o complexo apical (Fig. 17.2). Este está ausente nas formas intracelulares (trofozoítos, esquizontes e gametócitos).

Esporozoíto — é alongado, medindo cerca de 11 μm de comprimento por 1 μm de largura e apresenta núcleo central único. Sua estrutura interna é semelhante nas diferentes espécies de plasmódio. Sua membrana é formada por duas ca-

madas sendo a mais externa formada principalmente pela proteína CS, a qual participa de diversas interações celulares durante o ciclo vital do parasito.

Forma exo-eritrocítica — após a penetração do esporozoíto no hepatócito, ocorre a perda das organelas do complexo apical e o parasito se torna arredondado. Esta forma é chamada trofozoíto e após sucessivas divisões celulares dará origem ao esquizonte tissular (ou criptozoíto), composto por uma massa citoplasmática e milhares de núcleos filhos. O seu tamanho varia de 30 a 70µm de diâmetro e isto provoca aumento do tamanho do hepatócito infectado. O número de merozoítos formados varia entre as espécies de plasmódios humanos, mas é, em geral, acima de 10.000 parasitos (fig. 17.3B).

Merozoíto — independente da sua origem, se pré-eritrocítica ou sangüínea, os merozoítos são células similares e capazes de invadir somente hemácias. Estruturalmente, assemelham-se aos esporozoítos, sendo porém menores e arredondados, com 1 a 5µm de comprimento por 2µm de largura e tendo uma membrana externa composta por três camadas.

Formas eritrocíticas — compreendem os estágios de trofozoítos jovem, trofozoíto maduro, esquizonte e gametócitos. As características morfológicas de cada estágio para as diferentes espécies causadoras de malária humana estão esquematizadas na Tabela 17.1 e detalhadas no item Diagnóstico.

Microgameta — célula flagelada originária do processo de exflagelação (Fig. 17.3A). Apresenta de 20 a 25µm de comprimento, sendo constituída de uma membrana que envolve o núcleo e o único flagelo.

Macrogameta — célula que apresenta uma estrutura proeminente na superfície, por onde se dá a penetração do microgameta (fecundação).

Oocineto — forma alongada de aspecto vermiforme, móvel, com comprimento entre 10 e 20µm, contendo núcleo volumoso e excêntrico.

Oocisto — estrutura esférica de 40 a 80µm. Apresenta grânulos pigmentados em seu interior, os quais têm características de cor e distribuição que variam entre as espécies. Está envolto por uma cápsula com espessura em torno de 0,1µm e apresenta tamanho único em infecções de baixa densidade e dimensões múltiplas nas infecções intensas. Em infecções antigas a parede do oocisto se mantém aderida ao intestino médio, tornando-se quitinosa. Estima-se que um único oocisto possa produzir, em média, 1.000 esporozoítos.

IMUNIDADE

Os mecanismos imunes envolvidos na proteção contra a malária são complexos, mas podem ser didaticamente divididos em duas categorias: 1) resistência inata; e 2) imunidade adquirida.

Resistência Inata

A resistência inata é uma propriedade inerente do hospedeiro e independe de qualquer contato prévio com o parasito. Pode ser absoluta, quando protege completamente o indivíduo da doença, ou relativa nos casos em que, mesmo havendo o desenvolvimento do parasito, o processo infeccioso é autolimitado. Um exemplo de resistência absoluta é

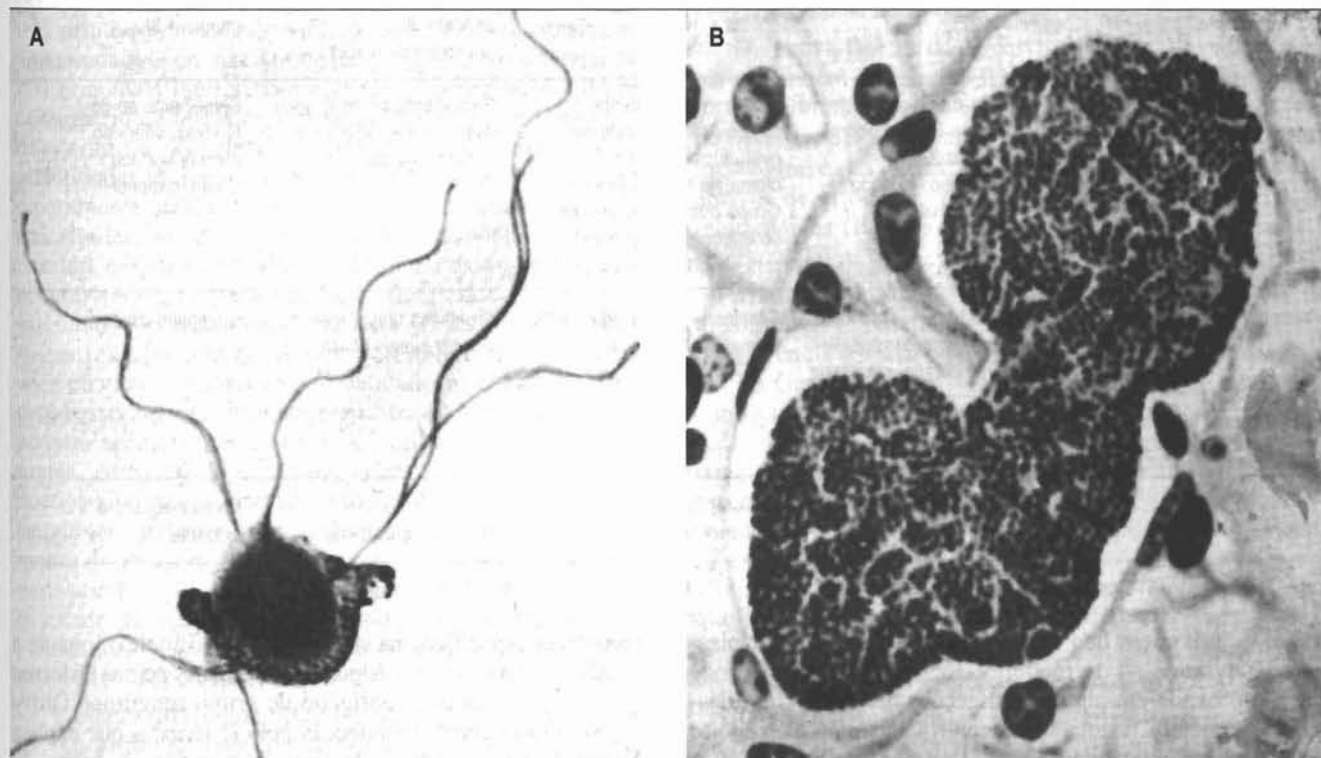



Fig. 17.3 — *Detalhes do ciclo biológico do* Plasmodium: *1) Exflagelação de microgametócito de* P. malariae *no estômago do transmissor (Anopheles), para liberação de microgametas; 2) esquizonte pré-eritrócito de* P. falciparum, *no hepatócito (segundo Short e cols., Trans. R Soc Trop Med Hyg 44, 1951).*

Tabela 17.1
Características Morfológicas das Formas Eritrocíticas das Diferentes Espécies Causadoras de Malária Humana

Características	*Espécie de Plasmódio*			
	P. falciparum	P. vivax	P. malariae	P. ovale
Formas encontradas no sangue periférico	Trofozoítos jovens, gametócitos	Trofozoítos jovens, trofozoítos maduros, esquizontes e gametócitos	Trofozoítos jovens, trofozoítos maduros, esquizontes e gametócitos	Trofozoítos jovens, trofozoítos maduros, esquizontes e gametócitos
Aspecto dos eritrócitos infectados	Normal. Granulações de Maurer raras	Aumentado. Granulações de Schüffner freqüentes	Normal. Granulações de Ziemann raras	Aumentado e oval. Granulações de Schüffner freqüentes
Trofozoíto jovem	Pequeno e delicado. Citoplasma delgado e núcleo com cromatina pequena e saliente (forma em anel) ou dupla. Poliparasitismo freqüente. Raramente granulações de Maurer	Citoplasma espesso. Núcleo com cromatina única e interna. Poliparasitismo raro	Citoplasma espesso. Núcleo com cromatina média e única. Ocupa 1/3 do volume do eritrócito	Citoplasma espesso. Núcleo com cromatina única e interna
Trofozoíto maduro	Raro no sangue periférico. Pequeno e compacto. Citoplasma espesso. Cromatina indistinta	Citoplasma irregular e com aspecto amebóide. Cromatina isolada	Citoplasma compacto, arredondado. Cromatina pouco visível. Disposição em faixa equatorial no eritrócito	Citoplasma irregular e com aspecto amebóide. Cromatina isolada
Esquizonte	Raro no sangue periférico. Geralmente arredondado. Citoplasma pouco deformado. Cromatina separada em grânulos grossos	Forma amebóide. Citoplasma irregular vacuolizado. Cromatina segmentada	Cromatina pouco segmentada. Pouco numeroso no sangue periférico. Posição em banda equatorial	Forma amebóide. Citoplasma irregular vacuolizado. Cromatina segmentada
Número de merozoítas no esquizonte	6 - 32 (média = 22)	12 - 24 (média = 16)	6 - 12 (média = 8) Em forma de roseta	6 - 14 (média = 8)
Macrogametócito	Alongados e curvos, em forma de crescente ou foice, com citoplasma azul intenso e núcleo denso, cercado de pigmento malárico	Citoplasma abundante, contorno arredondado ou oval, núcleo grande, cromatina pouco densa. Ocupa quase todo volume do eritrócito. Citoplasma cora-se fortemente de azul	Semelhante ao do *P. vivax*, diferindo apenas por seu tamanho menor	Semelhante ao do *P. vivax*, diferindo apenas por seu tamanho menor
Microgametócito	Mais curto e menos encurvado, com citoplasma fracamente corado, cromatina difusa e pigmento malárico disseminado por todo o citoplasma	Citoplasma azul-pálido e a cromatina azul frouxa	Cromatina única, menos distinta e mais difusa	Cromatina difusa
Pigmento malárico	Negro, grosseiro e evidente	Marrom-claro e pouco evidente	Marrom-escuro, grosseiro e evidente	Marrom-escuro e evidente

o fato de o homem não ser suscetível à infecção por plasmódios aviários ou de roedores. Resistência relativa pode ser comprovada em algumas infecções humanas com plasmódios simianos, as quais são controladas pelo hospedeiro antes de apresentar manifestações clínicas definidas.

Fatores do hospedeiro, geneticamente determinados, podem influenciar a sua suscetibilidade à malária. A ausência de receptores específicos na superfície dos eritrócitos impede a interação de merozoítos. Algumas populações negras africanas que não apresentam o antígeno de grupo sangüíneo Duffy (FyFy) são resistentes à infecção pelo *P. vivax*, o que explica a raridade deste tipo de malária em certas regiões da África.

Certos polimorfismos genéticos estão associados à distribuição mundial de malária por *P. falciparum*. O exem-

plo mais convincente é o da anemia falciforme. Crianças africanas que morrem de malária grave raramente apresentam o traço falciforme (HbAS), embora este fenótipo seja altamente freqüente naquela região. Desta forma, em área de intensa transmissão de malária, indivíduos heterozigotos que apresentam o traço falciforme (HbAS) são protegidos e apresentam vantagens seletivas sobre indivíduos homozigotos (HbAA), que podem se infectar e vir a morrer de malária. Nos eritrócitos falciformes, o nível de potássio intracelular está diminuído em virtude da baixa afinidade da hemoglobina S pelo oxigênio, o que causa a morte do parasito.

Talssemias, ou seja, proporções anormalmente elevadas de cadeias gama ou delta, substituindo a cadeia beta da hemoglobina, também podem impedir o desenvolvimento parasitário no interior do eritrócito. Entretanto, este mecanismo de resistência inata à malária não tem grande importância na epidemiologia da doença.

Acredita-se que a deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase possa impedir o desenvolvimento dos parasitos por efeitos oxidantes, pois sabe-se que a hemoglobina de eritrócitos deficientes desta enzima é facilmente oxidada, formando metemoglobina, que é tóxica para o parasito.

Imunidade Adquirida

A história natural da malária em regiões de alta transmissão, como na África e em algumas regiões da Ásia, ilustra bem a complexidade da resposta imunológica naturalmente adquirida pelo homem contra o plasmódio e a dinâmica relação parasito-hospedeiro que se desenvolve nos indivíduos constante e cronicamente expostos à doença. Nessas áreas, onde o *P. falciparum* é predominante, os recém-nascidos são protegidos de malária grave durante os três primeiros meses de vida. A transferência passiva de anticorpos IgG da mãe imune para o filho é considerada um dos principais fatores responsáveis pela resistência do recém-nascido. Outros fatores também podem estar envolvidos, como a presença de eritrócitos contendo grandes quantidades de hemoglobina fetal (HbF), gerando um microambiente desfavorável ao crescimento parasitário. Existem algumas evidências de que a dieta alimentar do recém-nascido, deficiente em PABA, também possa impedir o desenvolvimento do parasito. Após este período, as crianças são altamente suscetíveis à malária grave, sendo freqüentes as infecções fatais durante os dois a três primeiros anos de vida. Com o aumento da idade, as crianças sofrem progressivamente menos episódios de malária, embora possam apresentar altas parasitemias, na ausência de sintomas. Atingindo a idade adulta, os sintomas clínicos da doença são menos pronunciados e os níveis de parasitos sangüíneos muito baixos, refletindo, então, o desenvolvimento de uma imunidade "antiparasito", também denominada premunição. Embora os mecanismos envolvidos neste estado de equilíbrio imune ainda não sejam totalmente elucidados, o processo tem características muito definidas, que podem ser assim resumidas:

- estado imune adquirido lentamente, após anos de exposição em áreas de intensa transmissão;
- imunidade não-esterilizante que mantém níveis de parasitemia abaixo de um limiar de patogenicidade, determinando infecções assintomáticas;
- imunidade dependente de exposição contínua ao parasito, sendo perdida por indivíduos imunes após cerca de um ano, na ausência de exposição;
- equilíbrio suprimido durante a gravidez, principalmente na primigesta.

Em áreas com baixos níveis de transmissão, como no Brasil, crianças e adultos são igualmente acometidos e a malária grave por *P. falciparum* ocorre principalmente quando o diagnóstico é tardio. Pelas características migratórias da população exposta, indivíduos não-imunes, de diferentes idades, podem ser suscetíveis à inoculação de esporozoítos, seguindo-se, na quase totalidade dos casos, doença clínica de intensidade variável e, freqüentemente, vários episódios sucessivos de malária, tanto por *P. falciparum* quanto por *P. vivax*.

Mecanismos da Resposta Imune Adquirida

Durante a fase aguda da malária é desencadeada uma potente resposta imune dirigida contra os diferentes estágios evolutivos do parasito. Assim, sabe-se que a imunidade naturalmente adquirida é espécie-específica e também estágio-específica.

Os esporozoítos, apesar de sua rápida permanência na corrente sangüínea, induzem uma resposta imune que resulta na produção de anticorpos dirigidos contra antígenos de sua superfície, em particular contra a proteína CS. Acredita que tais anticorpos ajam bloqueando a motilidade necessária à invasão da célula hospedeira. Entretanto, o envolvimento de anticorpos anti-CS na proteção adquirida contra malária ainda não está bem definido. A pesquisa de tais anticorpos tem sido utilizada, em áreas endêmicas, para avaliar a exposição aos mosquitos infectados, ou melhor, a intensidade de transmissão de malária.

Durante a fase de desenvolvimento intra-hepático, o parasito também é capaz de funcionar como alvo da resposta imune. Durante esta fase do desenvolvimento intracelular do parasito, os mecanismos celulares parecem atuar diretamente através da citoxicidade de linfócitos ou indiretamente através de citocinas, γ como o interferon gama (IFN-γ), interleucinas (IL) 1 e 6, e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α).

Muito se tem feito no sentido de identificar os mecanismos imunes envolvidos na premunição. Experimentos de transferência passiva de anticorpos realizados na década de 60, no Gâmbia, demonstraram claramente que anticorpos contra as formas sangüíneas estão envolvidos nessa imunidade protetora. Recentemente, esses experimentos foram repetidos, confirmando que IgG purificada de soros de adultos imunes (área hiperendêmica) é capaz de controlar a infecção por *P. falciparum* em crianças, reduzindo a parasitemia e protegendo-as de doença grave. Análise *in vitro* e *in vivo* dos efeitos dos anticorpos protetores tem mostrado que pelo menos dois mecanismos estão envolvidos:

1) participação de anticorpos opsonizantes que promovem a fagocitose de eritrócitos infectados;

2) participação de anticorpos citofílicos (subclasses IgG1 e IgG3 no homem) que se ligam a monócitos e promovem a inibição do crescimento do parasito intra-eritrocítico, não requerendo para isso contato entre células efetoras e eritrócitos infectados. Nesse caso, o que ocorre é a atuação

de TNF-α, liberada por monócitos ativados, que impedirá o desenvolvimento das formas sangüíneas no interior da célula hospedeira. Para confirmar essas observações experimentais, estudos soroepidemiológicos foram conduzidos em áreas holoendêmicas, demonstrando que os anticorpos citofílicos são predominantes nos soros dos indivíduos protegidos, enquanto as subclasses não-citofílicas (IgG2, IgG4 e IgM) predominam entre indivíduos não-protegidos.

PATOGENIA

Apenas o ciclo eritrocítico assexuado é responsável pelas manifestações clínicas e patologia da malária. A passagem do parasito pelo fígado (ciclo exo-eritrocítico) não é patogênica e não determina sintomas. A destruição dos eritrócitos e a conseqüente liberação dos parasitos e de seus metabólitos na circulação provocam uma resposta do hospedeiro, determinando alterações morfológicas e funcionais observadas no indivíduo com malária. Os possíveis mecanismos determinantes das diferentes formas clínicas da doença baseiam-se, fundamentalmente, na interação dos seguintes fenômenos patogênicos:

- destruição dos eritrócitos parasitados;
- toxicidade resultante da liberação de citocinas;
- seqüestro dos eritrócitos parasitados na rede capilar, no caso específico do *P. falciparum*;
- lesão capilar por deposição de imunocomplexos, no caso do *P. malariae*.

Destruição dos Eritrócitos Parasitados

O processo de destruição dos eritrócitos está presente em todos os tipos de malária e em maior ou menor grau participam do desenvolvimento da anemia. Entretanto, na maior parte dos casos, a anemia não se correlaciona com a parasitemia, indicando que a sua gênese seja devida a outros fatores, entre os quais podem-se citar:

- destruição de eritrócitos não-parasitados pelo sistema imune ou por aumento da eritrofagocitose esplênica;
- participação de auto-anticorpos com afinidades tanto para o parasito como para o eritrócito;
- disfunção da medula óssea estimulada por ação de citocinas (diseritropoiese).

Toxicidade Resultante da Liberação de Citocinas

Durante a fase aguda da malária, ocorre ativação e mobilização de células imunocompetentes que produzem citocinas que agirão direta ou indiretamente sobre o parasito, mas que podem ser nocivas para o hospedeiro. A febre, por exemplo, é resultado da liberação de pirogênio endógeno pelos monócitos e macrófagos, ativados por produtos do parasito. Recentemente, um material glicolipídico, com propriedades semelhantes à toxina bacteriana, foi identificado entre os metabólitos liberados após ruptura do esquizonte. Esta substância, assim como a hemozoína, é capaz de induzir liberação de citocinas (fator de necrose tumoral-TNF, interleucina-1 (IL-1, IL-6 e IL-8) pelas células do sistema monocítico/macrofágico e, possivelmente, células endoteliais. Estas citocinas estão associadas a muitos dos sintomas da malária aguda, particularmente a febre e o mal-estar.

A concentração de diversas citocinas, especialmente TNF-α, está elevada tanto na malária causada por *P. vivax* quanto a por *P. falciparum*. Sua associação com pior prognóstico na malária *falciparum* já foi demonstrada por diferentes estudos, porém não foi possível estabelecer uma relação de causa-efeito para as complicações observadas. Acredita-se que esta citocina atue de forma direta sobre o endotélio e, de forma indireta, induzindo moléculas de citoaderência. Como conseqüência da lesão endotelial, pode haver extravasamento de líquido para o espaço intersticial de estruturas nobres, como os alvéolos e glomérulos, produzindo manifestações de malária grave pulmonar e renal, respectivamente.

Outras ações tóxicas das citocinas já foram demonstradas na malária grave. Sua ação inibitória da gliconeogênese é responsável pela hipoglicemia, e seus efeitos sobre a placenta são responsáveis pela gravidade da malária na gestação, tanto para a mãe quanto para o feto.

Já foi demonstrado que as citocinas aumentam a produção de óxido nítrico pelos leucócitos, músculo liso, micróglia e endotélio vascular, através da enzima sintase. Sendo o óxido nítrico um potente inibidor da função celular, esta substância tem sido recentemente implicada na patogenia de algumas complicações da malária grave, principalmente o coma.

Seqüestro dos Eritrócitos Parasitados na Rede Capilar

Durante o desenvolvimento esquizogônico sangüíneo, o *P. falciparum* induz uma série de modificações na superfície da célula parasitada, que permitem a sua adesão à parede endotelial dos capilares. Este fenômeno de citoaderência é mediado por proteínas do parasito expressas na superfície dos eritrócitos infectados (proteína 1 de membrana do eritrócito do *P. falciparum* ou PfEMP1), formando protuberâncias ou *knobs*. Diferentes moléculas do hospedeiro participam do processo de adesão celular, sendo o antígeno de diferenciação leucocitária (CD36), a molécula de adesão intercelular (ICAM-1) e a condroitina sulfato A (CSA) as mais importantes. ICAM-1 parece ser o principal ligante no cérebro, CD36 na microcirculação de diferentes órgãos e CSA na placenta. Diferentes parasitos podem se ligar a um número variável de combinações de receptores do hospedeiro. TNF-α e outras citocinas podem estimular a expressão de moléculas de adesão, principalmente ICAM-1, nos capilares cerebrais. O fenômeno de adesão celular também é observado entre eritrócitos parasitados e não-parasitados, formando as chamadas "rosetas". As moléculas envolvidas na formação de "rosetas" incluem certos carboidratos dos grupos sangüíneos A e B e CD36.

A citoaderência endotelial e o fenômeno de formação de rosetas ocorrem principalmente nas vênulas do novelo capilar de órgãos vitais (substância branca do cérebro, coração, fígado, rins, intestino). Dependendo da intensidade, podem levar à obstrução da microcirculação e conseqüente redução do fluxo de oxigênio, ao metabolismo anaeróbico e à acidose láctica. São alvos dessa agressão o cérebro, os rins e o fígado, cujos danos são responsáveis pelas complicações de malária cerebral, insuficiência renal aguda e hepatite, tão comuns nos quadros de malária grave. Pode

ocorrer ainda lesão no endotélio capilar, alterando a sua permeabilidade e desencadeando a cascata da coagulação (coagulação intravascular disseminada), que pode complicar com fenômenos hemorrágicos graves (Fig. 17.4).

É interessante notar que o seqüestro dos eritrócitos parasitados representa, pelo menos em parte, um mecanismo de escape do parasito, evitando a sua destruição no baço. Uma evidência de que o baço tem papel relevante na modulação da citoaderência é o fato de pacientes esplenectomizados apresentarem no sangue periférico, eritrócitos deformados ou alterados, e parasitados com todos os estágios de desenvolvimento do *P. falciparum*.

Lesão Capilar por Deposição de Imunocomplexos

Em infecções crônicas por *P. malariae* é descrita a ocorrência de glomerulonefrite transitória e autolimitada, a qual se apresenta com síndrome nefrótica. A lesão glomerular é produzida pela deposição de imunocomplexos e componentes do complemento nos glomérulos, alterando a sua permeabilidade e induzindo perda maciça de proteína.

QUADRO CLÍNICO

O período de incubação de malária varia de acordo com a espécie de plasmódio, sendo de 9-14 dias para o *P. falciparum*, 12-17 dias para o *P. vivax*, 18-40 para o *P. malariae* e 16-18 dias para o *P. ovale*. Uma fase sintomática inicial, caracterizada por mal-estar, cefaléia, cansaço e mialgia, geralmente precede a clássica febre da malária. Estes sintomas são comuns a muitas outras infecções, não permitindo um diagnóstico clínico seguro. O *ataque paroxístico agudo* (acesso malárico), coincidente com a ruptura das hemácias ao final da esquizogonia, é geralmente acompanhado de calafrio e sudorese. Esta fase dura de 15 minutos a uma hora, sendo seguida por uma fase febril, com temperatura corpórea podendo atingir 41°C ou mais. Após um período de duas a seis horas, ocorre defervescência da febre e o paciente apresenta sudorese profusa e fraqueza intensa. Depois de algumas horas, os sintomas desaparecem e o paciente sente-se melhor.

Após a fase inicial, a febre assume um caráter intermitente relacionado com o tempo de ruptura de uma quantidade suficiente de hemácias contendo esquizontes maduros. Portanto, a periodicidade dos sintomas está na dependência do tempo de duração dos ciclos eritrocíticos de cada espécie de plasmódio: 48 horas para *P. falciparum, P. vivax* e *P. ovale* (malária terçã) e 72 horas para *P. malariae* (malária quartã). Entretanto, a constatação desta regularidade é pouco comum nos dias atuais, em decorrência de tratamento precoce, realizado ainda a fase de assincronismo das esquizogonias sangüíneas. Desta forma, o padrão mais observado é o da febre irregular cotidiana.

Fig. 17.4 — *Alteração vascular cerebral em paciente de malária pelo* P. falciparum: *corte de cérebro (A) e miocárdio (B) mostrando obstrução capilar por eritrócitos parasitados (aumento: X 1.000).*

Malária Não-complicada

As manifestações clínicas mais freqüentemente observadas na fase aguda são comuns às quatro espécies que parasitam os humanos. Em geral, os acessos maláricos são acompanhados de intensa debilidade física, náuseas e vômitos. Ao exame físico, o paciente apresenta-se pálido e com baço palpável. Em áreas de transmissão intensa, como na África, a malária é considerada a principal causa de febre em crianças. Entretanto, no Brasil, onde a malária acomete principalmente adultos que migraram para a área endêmica da Amazônia, a febre nem sempre é referida pela totalidade dos pacientes, principalmente se já sofreram várias infecções no passado (Tabela 17.2). Mesmo assim, é importante que os profissionais de saúde que atuam em áreas não-endêmicas, mantenham alto nível de suspeição da doença para qualquer indivíduo com febre e com história de viagem recente para a área endêmica de malária. Sabendo-se que em alguns casos a sintomatologia pode preceder a patência parasitária, é importante o seguimento desses pacientes por alguns dias, antes de se excluir o diagnóstico de malária.

A anemia, apesar de freqüente, apresenta-se em graus variáveis, sendo mais intensa nas infecções por *P. falciparum*. Estima-se que cerca de 20% dos pacientes com malária tenham hematócrito inferior a 35% na fase aguda da doença. Durante a fase aguda da doença é comum a ocorrência de herpes simples labial.

Em áreas endêmicas, quadros prolongados de infecção podem produzir manifestações crônicas da malária. Um quadro conhecido como *síndrome de esplenomegalia tropical* pode ocorrer em alguns adultos jovens altamente expostos à transmissão. Estes apresentam volumosa esplenomegalia, hepatomegalia, anemia, leucopenia e plaquetopenia, sendo importante o diagnóstico diferencial com a leishmaniose visceral, esquistossomose hepatoesplênica ou leucemias. Apesar de o parasito não ser detectado pelas técnicas usuais de diagnóstico, os níveis de IgM total e IgG antiplasmódio são elevados nesses casos e a síndrome regride após uso prolongado de antimaláricos.

Proteinúria acentuada, hipoalbuminemia e edema podem ocorrer em infecções não-tratadas pelo *P. malariae* (síndrome nefrótica da malária quartã).

Malária Grave e Complicada

Adultos não-imunes, bem como crianças e gestantes, podem apresentar manifestações mais graves da infecção, podendo ser fatal no caso de *P. falciparum*. A hipoglicemia, o aparecimento de convulsões, vômitos repetidos, hiperpirexia, icterícia e distúrbio da consciência são indicadores de pior prognóstico e podem preceder as seguintes formas clínicas da malária grave e complicada:

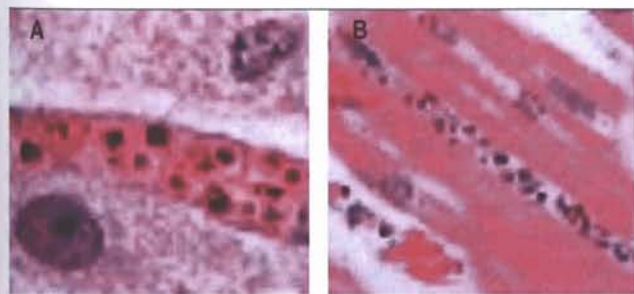



Tabela 17.2
Principais Sintomas Referidos por 183 Indivíduos com Malária Aguda, Residentes em Área Endêmica de Malária, Mato Grosso, 1996

Sintomas Clínicos	*Número de Indivíduos Avaliados*	*%*
Cefaléia	68	42,0
Mialgia	51	31,5
Fraqueza	44	27,2
Febre	25	15,4
Epigastralgia	23	14,2
Lombalgia	22	13,6
Tonteira	10	6,2
Náusea	10	6,2
Calafrio	10	6,2

Malária cerebral: estima-se que ocorre em cerca de 2% dos indivíduos não-imunes, parasitados pelo *P. falciparum*. Os principais sintomas são uma forte cefaléia, hipertermia, vômitos e sonolência. Em crianças ocorrem convulsões. O paciente evolui para um quadro de coma, com pupilas contraídas e alteração dos reflexos profundos.

Insuficiência renal aguda: caracteriza-se pela redução do volume urinário a menos de 400ml ao dia e aumento da uréia e da creatinina plasmáticas. É mais freqüente em adultos do que em crianças, e tem sido descrita como a complicação grave mais freqüente de áreas de transmissão instável, como o Brasil.

Edema pulmonar agudo: é particularmente comum em gestantes e inicia-se com hiperventilação e febre alta. As formas mais graves caracterizam-se por intensa transudação alveolar, com grave redução da pressão arterial de oxigênio (síndrome da angústia respiratória do adulto).

Hipoglicemia: mais freqüente em crianças, ocorre geralmente em associação com outras complicações da doença, principalmente a malária cerebral. Os níveis de glicose sangüínea são inferiores a 30mg/dl e a sintomatologia pode estar ausente ou ser mascarada pela sintomatologia da malária.

Icterícia: definida como coloração amarelada da pele e mucosa, em decorrência do aumento da bilirrubina sérica. Pode resultar de hemólise excessiva ou de comprometimento da função hepática na malária grave.

Hemoglobinúria: caracterizada por hemólise intravascular aguda maciça, acompanhada por hiper-hemoglobinemia e hemoglobinúria, ocorre em alguns casos de malária aguda e também em indivíduos que tiveram repetidas formas de malária grave por *P. falciparum*. O paciente apresenta urina colúria acentuada, vômitos biliosos e icterícia intensa. Necrose tubular aguda com insuficiência renal é a complicação mais freqüente e que pode levar à morte.

EPIDEMIOLOGIA

A malária é uma doença que ocorre nas áreas tropicais e subtropicais do mundo. Entretanto, sua distribuição nessas regiões não é homogênea. É considerada *endêmica*, quando existe uma incidência constante de casos no decorrer de muitos anos sucessivos, e *epidêmica*, quando ocorre agravamento periódico ou ocasional da curva endêmica. Classivamente, a endemicidade de uma região é definida com base no índice esplênico, o qual é determinado pela proporção de crianças entre 2 e 10 anos com baço palpável:

- *Hipoendêmica:* índice esplênico inferior a 10%;
- *Mesoendêmica:* índice esplênico entre 11-50%;
- *Hiperendêmica*: índice esplênico entre 51-75%;
- *Holoendêmica:* índice esplênico superior a 75%.

Uma outra forma de avaliar epidemiologicamente a malária é feita pelo seu perfil de incidência no decorrer do tempo. Pode ser considerada como *estável*, se o nível de transmissão é alto e não sofre oscilação no decorrer dos anos, embora flutuações sazonais possam ocorrer. Nessas áreas, é comum a aquisição de imunidade coletiva, sendo infreqüente o aparecimento de epidemia. Já nas áreas de malária *instável*, como é o caso do Brasil, é comum a variação anual da incidência, podendo ocorrer epidemias, já que a maior parte da população exposta permanece vulnerável ao parasito.

Esses diferentes níveis de endemicidade são determinados por fatores que interferem na dinâmica de transmissão da doença. Por conseguinte, a associação desses fatores determina os diferentes níveis de risco para adquirir a malária. São eles:

- *fatores biológicos*, que incluem cada elo da cadeia de transmissão: vetor, homem, parasito;
- *fatores ecológicos*, que compreendem as condições ambientais que podem favorecer ou dificultar a transmissão;
- *fatores socioculturais*, que determinam as atitudes e os comportamentos dos agrupamentos humanos;
- *fatores econômicos e políticos.*

Das 400 espécies de mosquitos anofelinos já descritas, aproximadamente 80 podem transmitir malária ao homem e 45 delas são consideradas vetores em potencial. Sabe-se que a transmissão não ocorre em temperaturas inferiores a 16°C ou acima de 33°C e nem em atitudes superiores a 2.000m, condições estas que impossibilitam o desenvolvimento do ciclo esporogônico no mosquito. Condições que favorecem o ciclo de transmissão do parasito no inseto vetor são a alta umidade relativa do ar (acima de 60%) e temperaturas entre 20-30°C. Nessas condições, a es-

porogonia dura cerca de uma semana e o mosquito pode sobreviver por muito tempo após alimentar-se de um hospedeiro infectado apresen-tando gametócitos circulantes. Outro aspecto relevante é a densidade vetorial que, associada à preferência alimentar do inseto, determina a capacidade vetorial dos transmissores de malária.

Fatores associados ao hospedeiro vertebrado estabelecem a suscetibilidade relativa de um indivíduo à infecção pelo plasmódio. Em áreas de alta transmissão de malária, crianças e adolescentes são considerados as principais fontes de infecção para o mosquito vetor, por apresentarem níveis de gametócitos circulantes superiores àqueles observados entre indivíduos adultos imunes. Por outro lado, são as crianças e os adolescentes as maiores vítimas da infecção malárica. O nível de imunidade naturalmente adquirida depende das taxas de transmissão em uma dada área, sendo evidente em situações de hiper-holoendemicidades.

Aspectos relacionados com o comportamento de populações residentes em áreas malarígenas também apresentam papel relevante na determinação da dinâmica de transmissão. No Brasil, a malária apresenta distribuição heterogênea e dependente das atividades ocupacionais desenvolvidas por populações expostas na Amazônia. Por exemplo, a infecção é freqüente entre garimpeiros e trabalhadores envolvidos em projetos agropecuários e de colonização. Outra situação epidemiológica influenciada pelo comportamento humano, comum em nosso meio, é aquela observada entre migrantes que se aglomeram na periferia das grandes cidades, desencadeando um processo de pauperização da doença. As más condições de habitação associadas à proximidade dos criadouros de mosquitos favorecem a instalação de focos epidêmicos. Este é, por exemplo, o caso da periferia das cidades de Belém e Manaus, Estados do Pará e Amazonas, respectivamente, onde o número de 'invasões' tem aumentado consideravelmente nos últimos anos.

SITUAÇÃO ATUAL DA MALÁRIA E PERSPECTIVA PARA O SEU CONTROLE

Atualmente são registrados no mundo cerca de 300-500 milhões de casos de malária a cada ano. Deste número alarmante, 90% se concentram na África Tropical, com aproximadamente 1,7 milhão de mortes, principalmente entre crianças menores de 5 anos de idade. O restante está distribuído nas Américas Central e do Sul, Sudeste Asiático e Ilhas da Oceania (Fig. 17.5).

Na América Latina, o maior número de casos é verificado na Amazônia brasileira, com registro de cerca de 500 mil casos/ano. O desenvolvimento intensificado da Amazônia nas décadas de 70 e 80 acelerou o processo migratório, atraindo moradores de outras regiões do país, devido aos projetos de colonizações e à expansão da fronteira agrícola, à construção de estradas e hidrelétricas, aos projetos agropecuários, e à extração de madeira e mineração. Nessa região, as precárias condições socioeconômicas da população migrante determinaram a rápida expansão da doença. Em 2002, 349.896 casos da doença foram registrados no Brasil, sendo 99,8% deles na Amazônia Legal (divisão política do território nacional que engloba nove Estados: Amazonas, Pará, Acre, Roraima, Rondônia, Amapá, Mato Grosso, Tocantins e Maranhão (Fig. 17.6). Do total de casos, 77% foram causados pelo *P. vivax* e 23% pelo *P. falciparum*. Destacaram-se pela intensidade de transmissão os Estados de Pará, Rondônia e Amazonas.

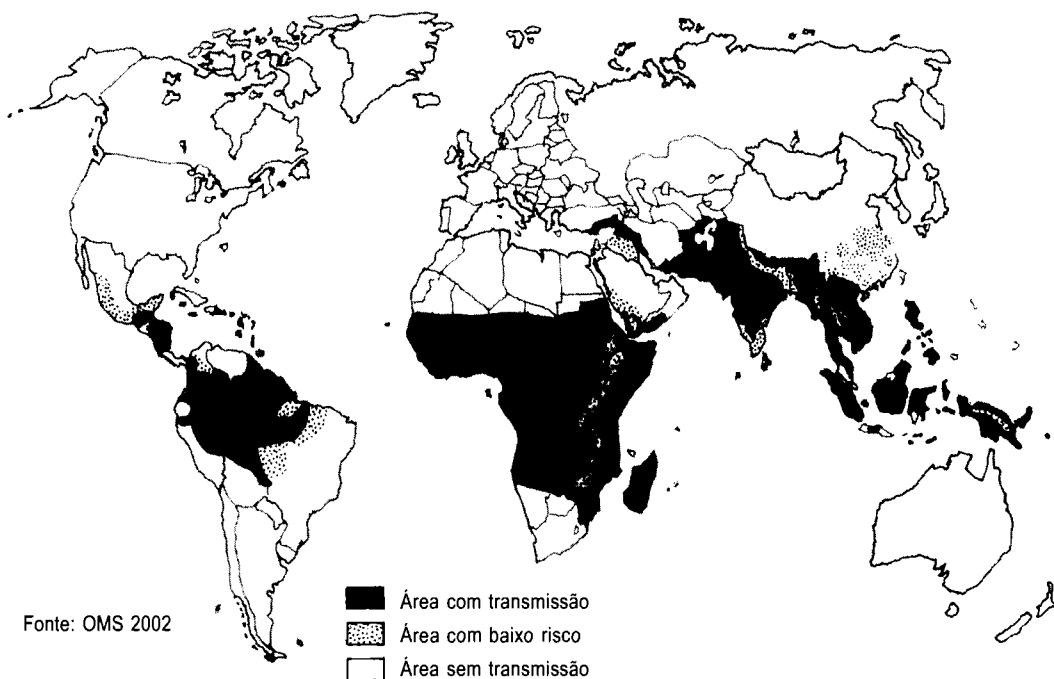



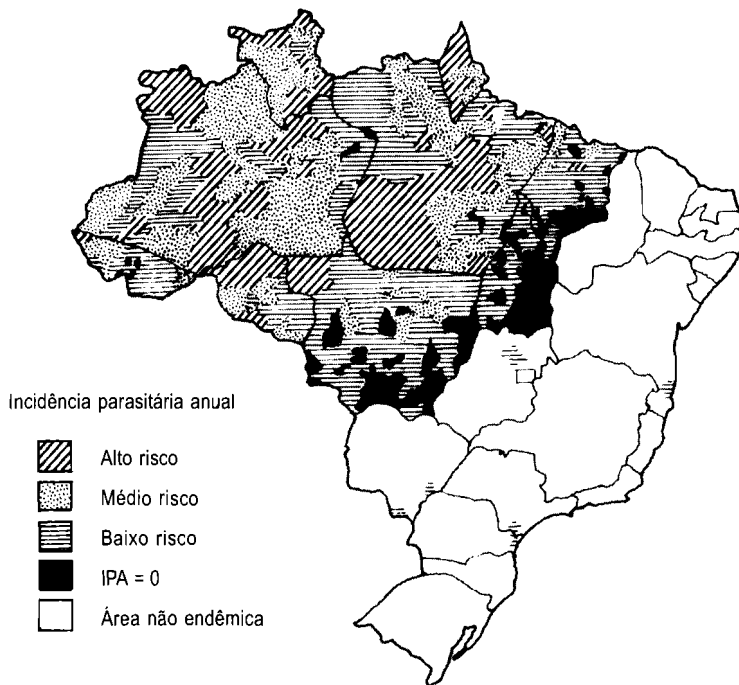
Fig. 17.5 — *Distribuição da malária no mundo, segundo a área de ocorrência e países com registros de casos, 2002.*

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2002

Fig. 17.6 — *Classificação das áreas de risco para malária segundo a incidência parasitária anual (IPA), Brasil, 2002.*

De forma geral, a população dos assentamentos ocorridos na Região Amazônica se caracteriza por uma reduzida imunidade à malária, apresentando, assim, elevada taxa de morbidade. Pelas características climático-ambientais e pelas formas de vida da população, as medidas tradicionais de controle, baseadas principalmente na aplicação de inseticidas residuais contra o mosquito vetor, têm efeitos reduzidos nessas regiões. Dentro desta perspectiva, é clara a importância de se adaptarem as medidas de controle às condições epidemiológicas específicas de cada região. Sendo assim, a partir de 1993, o Brasil vem colocando em prática a estratégia global de controle integrado — "uma ação conjunta e permanente do governo e da sociedade, dirigida à eliminação ou redução de riscos de adoecer ou morrer de malária" —, conforme a Conferência Ministerial de Amsterdã (outubro de 1992). Essa estratégia visa prevenir a mortalidade e aliviar as perdas sociais e econômicas produzidas pela doença, através do fortalecimento dos níveis regionais e locais de atenção à saúde. Estes objetivos deverão ser alcançados através de:

- diagnóstico precoce e tratamento imediato dos casos;
- uso de medidas seletivas contra vetores;
- detecção oportuna de epidemias;
- avaliação regular da situação local da malária, através do monitoramento dos fatores de risco.

Considerando-se o número alarmante de casos de malária no mundo, percebe-se que controlar a transmissão de malária nos países em desenvolvimento continua sendo um grande desafio e um projeto a longo prazo. Sendo assim, nos últimos anos, muito esforço tem sido dedicado à descoberta de novos inseticidas e de drogas antimaláricas e também à busca de uma vacina protetora. Esses temas serão discutidos ao final deste capítulo.

DIAGNÓSTICO DA MALÁRIA

O diagnóstico de certeza da infecção malárica só é possível pela demonstração do parasito, ou de antígenos relacionados, no sangue periférico do paciente. No entanto, em virtude de seu padrão epidemiológico diverso, várias têm sido as abordagens diagnósticas da malária. A OMS, em suas orientações atuais para o controle da malária no mundo, preconiza tanto o diagnóstico clínico quanto o diagnóstico laboratorial como norteadores da terapêutica da doença.

Diagnóstico Clínico

Por orientação dos programas oficiais de controle, em situações de epidemia e em áreas de difícil acesso da população aos serviços de saúde, indivíduos com febre são considerados portadores de malária. Como referido anteriormente, no item Manifestações Clínicas, os sintomas da malária são inespecíficos, não se prestando à distinção entre a malária e outras infecções agudas do homem. Além disso, indivíduos semi-imunes ao plasmódio podem ter parasitos da malária, mas sem sintomas da doença, como ocorre nas áreas holoendêmicas (África, ao sul da Saara), onde a parasitemia pode ocorrer em 60% a 70% da população em qualquer momento e em quase 100% após exames repetidos. Mesmo no Brasil, onde a malária é hipoendêmica e a transmissão é instável, já existem relatos de parasitemia por plasmódio persistentemente assintomática entre garimpeiros e populações ribeirinhas da Amazônia.

Por tudo isso, o elemento fundamental no diagnóstico clínico da malária, tanto nas áreas endêmicas como nas não-endêmicas, é sempre pensar na possibilidade da doença. Como a distribuição geográfica da malária não é homogênea, nem

mesmo nos países onde a transmissão é elevada, torna-se importante, durante a elaboração do exame clínico, resgatar informações sobre a área de residência ou relato de viagens indicativas de exposição ao parasito. Além disso, informações sobre transfusão de sangue ou uso de agulhas contaminadas podem sugerir a possibilidade de malária induzida.

Diagnóstico Laboratorial

A despeito do grande avanço nas técnicas imunológicas de diagnóstico ocorrido nas últimas décadas, o diagnóstico da malária continua sendo feito pela tradicional pesquisa do parasito no sangue periférico, seja pelo método da gota espessa, ou pelo esfregaço sangüíneo. Estas técnicas baseiam-se na visualização do parasito através de microscopia ótica, após coloração com corante vital (azul-de-metileno e Giemsa). Estes são os únicos métodos que permitem a diferenciação específica dos parasitos a partir da análise da sua morfologia e das alterações provocadas no eritrócito infectado. Em função de sua simplicidade de realização, seu baixo custo e sua eficiência diagnóstica, o exame da gota espessa tem sido utilizado em todo o mundo para o diagnóstico específico da malária.

A determinação da densidade parasitária pode ser útil para a avaliação prognóstica e deve ser realizada em todo paciente com malária, especialmente nos portadores de *P. falciparum*. Para tal, o exame-padrão da gota espessa será de 100 campos microscópicos, examinados com aumento de 600-700 vezes, o que equivale a 0,25μl de sangue. Um método semiquantitativo de avaliação da parasitemia, expresso em "cruzes" é então obtido, conforme se segue:

+ = 1-10 parasitos por 100 campos de gota espessa

++ = 11-100 parasitos por 100 campos de gota espessa

+++ = 1-10 parasitos por campo de gota espessa

++++ = mais de 10 parasitos por campo de gota espessa

Após o surgimento da resistência do *P. falciparum* à cloroquina, a diferenciação específica dos parasitos tornou-se importante para a orientação do tratamento. Uma vez que o *P. falciparum* completa o seu ciclo eritrocítico assexuado aderido ao endotélio capilar, a sua detecção no exame do sangue periférico é suspeitada quando apenas trofozoítos e gametócitos são visualizados. Em contrapartida, a visualização de todos os estágios de desenvolvimento de ciclo sangüíneo na gota espessa sugere *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale*. As características de diferenciação dessas três espécies são mais bem visualizadas através do exame do esfregaço sangüíneo, e podem ser observadas na Tabela 17.2 e nas Figs. 17.7A, B e C.

Apesar de sua inquestionável vantagem, o diagnóstico parasitológico da malária pela gota espessa é dependente dos seguintes fatores:

- habilidade técnica no preparo da lâmina, seu manuseio e coloração;
- qualidade ótica e iluminação do microscópio;
- competência e cuidado por parte do microscopista;
- capacidade de detecção de parasitemia igual ou superior a 10 a 20 parasitos/microlitro de sangue, quando 100 campos microscópicos são examinados por microscopista devidamente treinado.

Realizar o diagnóstico específico de malária atendendo a todos esses quesitos é impraticável em muitos locais onde a malária ocorre, seja pela precariedade dos serviços de saúde seja pela dificuldade de acesso da população aos centros de diagnósticos. Por esta razão, nos últimos dez anos, métodos rápidos, práticos e sensíveis vêm sendo desenvolvidos.

Mais recentemente, métodos de diagnóstico rápido da malária foram desenvolvidos, utilizando anticorpos monoclonais e policlonais dirigidos contra a proteína 2 rica em histidina do *P. falciparum* (PfHRP-2) e contra a enzima desidrogenase do lactato (pDHL) das quatro espécies de plasmódio. Tem a vantagem de diferenciar o *P. falciparum* das demais espécies, as quais são identificadas como não-*P. falciparum* pelo teste. Além disso, a pDHL é uma enzima intracelular produzida em abundância pelos parasitas vivos, o que permite diferenciar entre fase aguda e convalescença da infecção. Possui alta sensibilidade e alta especificidade, sendo úteis para a triagem e mesmo para a confirmação diagnóstica da malária, principalmente para turistas que visitam as áreas endêmicas. Uma desvantagem, portanto, é não permitir o diagnóstico de uma infecção mista.

Com o desenvolvimento da tecnologia de amplificação do DNA dos plasmódios usando a reação em cadeia da polimerase (PCR), o diagnóstico da malária com base na detecção de ácido nucléico mostrou grande progresso em termos de eficácia. Além disso, com a extensa utilização da PCR para diagnóstico de outras doenças, as técnicas de extração e purificação de DNA foram aprimoradas e simplificadas. O diagnóstico de malária através da PCR ainda é restrito aos laboratórios de pesquisa, em virtude de custo elevado, reagentes necessários e da alta complexidade técnica.

TRATAMENTO

O tratamento adequado e oportuno da malária é hoje o principal alicerce para o controle da doença. Antes do surgimento da resistência do *P. falciparum* à cloroquina, esta droga era utilizada para as quatro espécies de plasmódios que parasitam o homem. Hoje, além da cloroquina, o *P. falciparum* apresenta resistência a diversos outros antimaláricos, tornando o seu tratamento um dilema para o médico e um desafio para as autoridades de saúde responsáveis pelo controle da malária.

O tratamento da malária visa à interrupção da esquizogonia sangüínea, responsável pela patogenia e manifestações clínicas da infecção. Entretanto, pela diversidade do seu ciclo biológico, é também objetivo da terapêutica proporcionar a erradicação de formas latentes do parasito no ciclo tecidual (hipnozoítos) das espécies *P. vivax* e *P. ovale*, evitando assim as recaídas tardias. Além disso, a abordagem terapêutica de pacientes residentes em áreas endêmicas pode visar também à interrupção da transmissão, pelo uso de drogas que eliminam as formas sexuadas dos parasitos.

As principais drogas antimaláricas podem ser assim classificadas:

- pelo seu grupo químico em *arylaminoálcoois (quinina, mefloquina* e *halofantrina)*, *4-aminoquinolinas (cloroquina* e *amodiaquina)*, *8-aminoquinolinas (primaquina), peróxido de lactona sesquiterpênica (derivados da artemisinina), naftoquinonas (atovaquona)* e *antibióticos (tetraciclina, doxiciclina* e *clindamicina)*

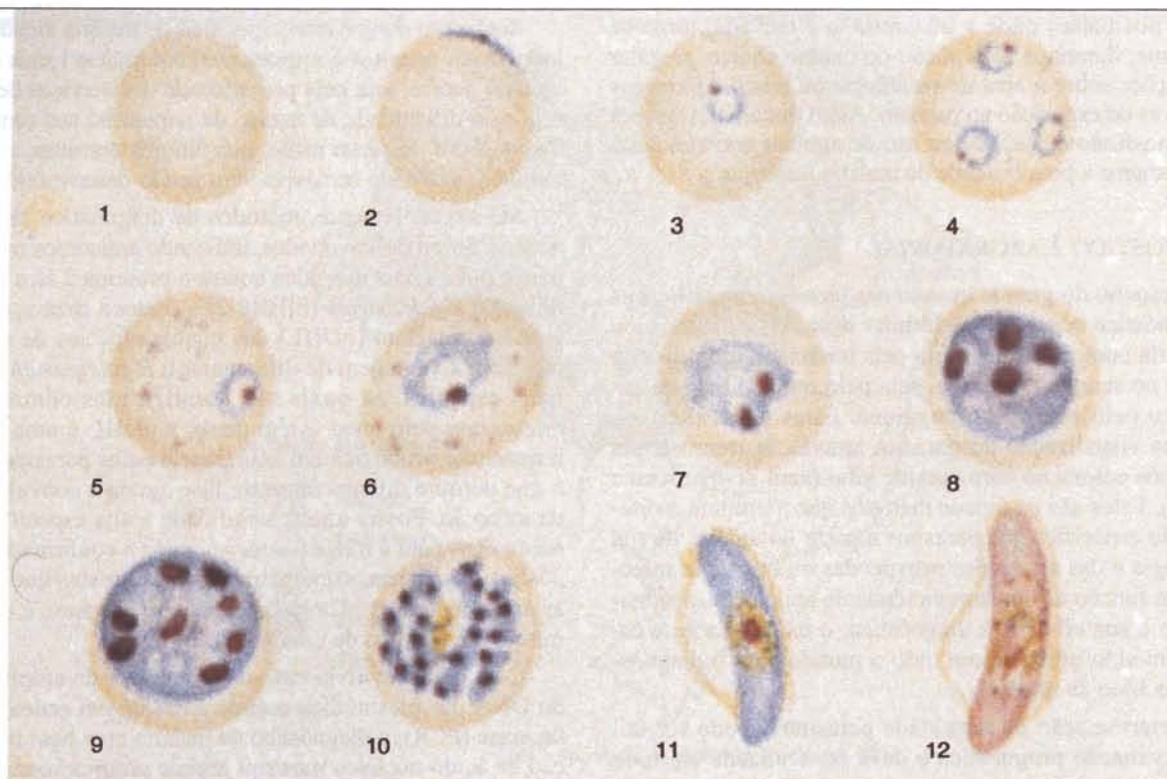



Fig. 17.7A — *Morfologia das formas sangüíneas de* P. falciparum *1) eritrócito não-infectado; 2, 3 e 4) trofozoítos jovens; 5, 6) trofozoítos maduros; 7, 8, 9 e 10) esquizontes; 11) microgameta; 12) macrogameta. As formas 5, 6, 7, 8 e 10 não são visualizadas em esfregaços sangüíneos corados pelo Giemsa.*

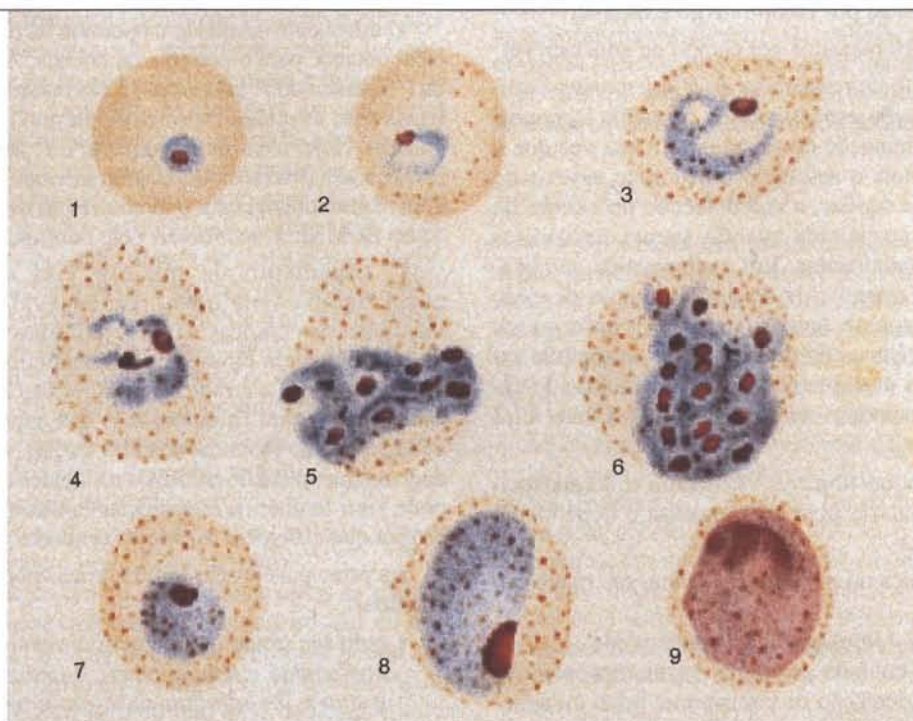



Fig. 17.7B — *Morfologia das formas sangüíneas de* P. vivax*: 1 e 2) trofozoítos jovens; 3 e 4) trofozoítos maduros; 5 e 6) esquizontes; 7 e 8) macrogametócitos; 9) microgametócitos.*

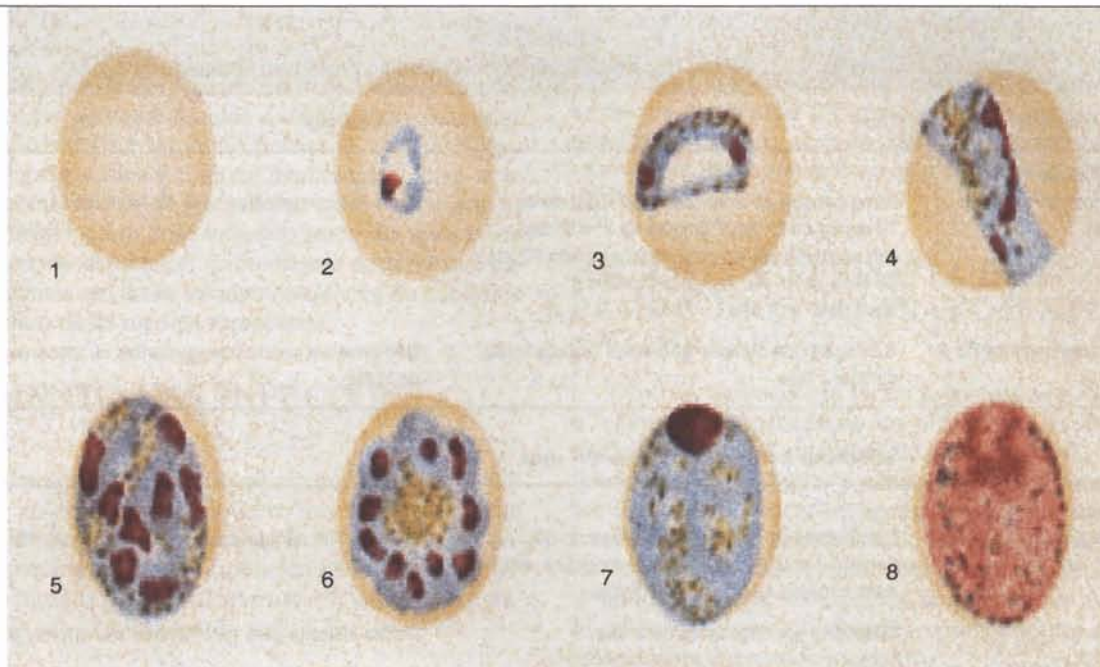



Fig. 17.7C — *Morfologia das formas sangüíneas de* P. malariae: *1) eritrócito não-infectado; 2) trofozoíto jovem; 3 e 4) trofozoítos maduros; 5 e 6) esquizontes; 7) macrogametócito; 8) microgametócito.*

- pelo seu alvo de ação no ciclo biológico do parasito em *esquizonticidas teciduais* ou *hipnozoiticidas* (cura radical do *P. vivax* e *P. ovale*), *esquizonticidas sangüíneos* (promovem a cura clínica), *gameto-citocidas* (bloqueia a transmissão) e *esporonticidas* (impede a infecção pelos esporozoítos). Infelizmente, até o momento, nenhuma droga deste último grupo é disponível para uso em humanos.

A decisão de como tratar o paciente com malária deve ser precedida de informações sobre os seguintes aspectos:

- *gravidade da doença:* pela necessidade de drogas injetáveis e com ação mais rápida sobre os parasitos, adotar medidas precoces para reduzir mortalidade;
- *espécie de plasmódio*: pelo perfil variado de resposta do *P. falciparum* aos antimaláricos. Caso não seja possível determinar a espécie do parasito, deve-se optar pelo tratamento do *P. falciparum*, pelo risco de evolução grave;
- *idade do paciente*: pelo pior prognóstico da malária na infância, além de alguns antimaláricos serem contra-indicados nessa faixa etária;
- *história de exposição anterior à infecção:* indivíduos não-imunes (primoinfectados) tendem a apresentar formas mais graves da doença;
- *suscetibilidade dos parasitos da região aos antimaláricos convencionais*: risco de atraso no efeito terapêutico e agravamento do quadro clínico;
- *custo da medicação:* em geral, as drogas mais ativas e menos tóxicas são mais caras e nem sempre são acessíveis aos pacientes.

Por esta razão, os esquemas de tratamento da malária variam entre as diferentes áreas endêmicas do mundo. No caso do Brasil, o tratamento da malária é objeto de constante vigilância pelo Ministério da Saúde, o qual distribui gratuitamente os medicamentos antimaláricos e preconiza os esquemas terapêuticos mostrados na Tabela 17.3.

Tratamento das Malárias Causadas por *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*

As malárias causadas pelo *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*, também chamadas *malárias benignas*, devem ser tratadas com a cloroquina. Embora níveis acentuados de resistência do *P. vivax* à cloroquina tenham sido descritos na Oceania, o mesmo não tem sido observado nas demais áreas endêmicas do mundo. Esta droga é ativa contra as formas sangüíneas e também contra os gametócitos dessas espécies. Entretanto, não possui nenhuma ação contra os seus ciclos teciduais. Em geral, a cloroquina é de baixa toxicidade, sendo muito bem tolerada pelos pacientes e inócua quando utilizada na gravidez.

Para se conseguir a cura radical da malária causada pelo *P. vivax* ou *P. ovale* é necessária a associação de um equizonticida tecidual, a primaquina, para atuar sobre os seus hipnozoítas. Pelo seu rápido metabolismo no fígado, as doses terapêuticas desse medicamento precisam ser repetidas durante sete ou 14 dias para o sucesso terapêutico. Conseqüentemente, a baixa aderência dos pacientes ao tratamento tem contribuído para aumentar a ocorrência de recaídas.

A primaquina é ativa contra os gametócitos de todas as espécies de plasmódios humanos. Portanto, o seu uso contribui ainda para bloquear a transmissão da malária para o mosquito vetor. Uma outra característica atribuída a essa droga é a sua capacidade de agir como profilática causal, ou seja, destruir os esporozoítos antes de sua interiorização nos hepatócitos. Nesse caso os indivíduos teriam que fazer uso constante do medicamento, enquanto estiverem expostos à transmissão. Entretanto, pela sua toxicidade, principalmente nas pessoas com deficiência da enzima G6PD, não se recomenda colocar em prática essa ação da primaquina.

Tabela 17.3
Esquemas de Tratamento da Malária Não-complicada Preconizados no Brasil pelo Ministério da Saúde

Espécie de Plasmodium*/Droga*	*Dose*	*Observações*
P. vivax e *P. ovale*		
Cloroquina (comprimidos de 150mg base)	25mg base/kg de dose toal em 3 dias, sendo 10 mg/kg no 1° dia, 7,5mg/kg no 2° e 3° dias. Um esquema prático para adultos seriam 600mg da base no 1º dia, seguidas de 450mg base no 2º e 3º dias	Tomar os comprimidos junto às refeições
Primaquina (comprimidos de 5 e 15mg)	0,25mg/kg/dia, durante 14 dias ou 0,50mg/kg/dia, durante 7 dias	Não deve ser usada para gestantes ou menores de 6 meses de idade
P. malariae		
Cloroquina	Semelhante à descrita acima para o *P. vivax*	
P. falciparum		
Quinina + doxiciclina	30mg/kg/dia de quinina, duas vezes ao dia, durante 4 dias 3,3mg/kg/da de coxiciclina, em duas tomadas ao dia, durante 5 dias	A doxiciclina não deve ser usada para gestantes e menores de 8 anos
Primaquina	0,75mg/kg em dose única no 6º dia	Contra-indicada para gestantes ou menores de 6 meses
Mefloquina (comprimidos de 250mg)	15-2mg/kg em dose única	Pode ser administrada em 2 tomadas com intervalo de 12 horas. Não usar em gestantes ou para quem usou quinina nas últimas 24 horas
Primaquina	0,75mg/kg em dose única no 2º dia	Contra-indicada para gestantes ou menores de 6 meses
Quinina (monoterapia)	25mg/kg/dia durante 7 dias	Opção de escolha para gestantes e crianças menores de 8 anos
P. falciparum + *P. vivax* (mista)		
Mefloquina	15-20mg/kg em dose única	Ver acima
Primaquina	0,25mg/kg/dia, durante 14 dias ou 0,50mg/kg/dia, durante 7 dias	Ver acima

Tratamento da Malária Causada pelo *P. falciparum*

Após o surgimento da resistência do *P. falciparum* à cloroquina, constantes mudanças têm sido observadas no perfil de resposta deste plasmódio aos antimaláricos convencionais. No Brasil, a partir de 2000, o Ministério da Saúde (MS) tem recomendado a associação quinina + doxiciclina como esquema de primeira escolha para o tratamento do *P. falciparum*. Entretanto, a despeito de sua grande eficácia, alguns estudos têm mostrado baixa aderência dos pacientes a este esquema, induzindo um grande número de recrudescência e aumentando a possibilidade de futuro desenvolvimento de resistência. A busca de esquemas mais curtos de drogas tem sido objeto de inúmeras investigações na área de terapêutica da malária.

A mefloquina, um esquizonticida sangüíneo eficaz em dose única, é um produto deste esforço e continua sendo uma das melhores armas do arsenal terapêutico antimalárico. No Brasil, pacientes que recebem tratamento fora da área de transmissão (em geral fora da Amazônia Legal) ou aqueles que não toleram ou apresentam baixa resposta ao esquema de quinina + doxiciclina, devem receber mefloquina. Devido ao seu lento tempo de eliminação e ao conseqüente prolongamento de concentrações subterapêuticas no sangue, é comum o desenvolvimento de resistência, especialmente quando usada em larga escala em áreas de alta transmissão.

Nos últimos anos, um grande avanço na terapêutica da malária *falciparum* foi conseguido com a descoberta de drogas do grupo da artemisinina. Trata-se de uma substância isolada por cientistas chineses da planta *Artemisia annua*, a qual atua como rápido e potente esquizonticida sangüíneo, provocando a eliminação dos sintomas e do parasito em menos tempo que a cloroquina, a mefloquina ou a quinina. Seus principais derivados são o artemeter e o artesunato, sendo o primeiro indicado apenas para uso intramuscular.

Quando em uso isolado, os derivados da artemisinina resultam em alta taxa de recrudescência. Assim, a sua combinação com outros antimaláricos tem sido orientada, a fim de se evitar a recidiva tardia da doença. No Brasil, a utilização da combinação artesunato + tetraciclina esteve associada a proporção significativamente menor de efeitos colaterais e negativação mais rápida da parasitemia, em comparação com a quinina + tetraciclina.

Em casos de formas graves de malária por *P. falciparum*, indicam-se os derivados da artemisinina como primeira opção. Após a melhora do paciente, complementa-se o tratamento com outro antimalárico, podendo ser a mefloquina ou um antibiótico. Para a malária não-complicada, a associação

de artesunato oral + tetraciclina ou doxicilina tem sido sugerida em nosso meio.

A proposta terapêutica visando ao bloqueio da transmissão com drogas gametocitocidas é uma prática freqüente nas áreas endêmicas e tem sido praticada no Brasil pela FNS-MS. A primaquina é o único medicamento com ação sobre os gametócitos do *P. falciparum*, e deve ser usada na dose de 0,75mg/kg, em dose única no sexto dia após o início do tratamento da doença. É importante destacar que pacientes residentes em áreas sabidamente livres do anofelino não necessitam desta medida terapêutica.

TRATAMENTO DAS INFECÇÕES MISTAS

Para pacientes com infecção mista causada por *P. falciparum* + *P. vivax*, o tratamento deve incluir medicamento esquizonticida sangüíneo eficaz para o *P. falciparum*, associado à primaquina, como esquizonticida tecidual. Se a infecção mista é causada pelo *P. falciparum* + *P. malariae*, o tratamento deve ser dirigido apenas para o *P. falciparum*.

TRATAMENTO DA MALÁRIA NA GRAVIDEZ

Sabe-se que a placenta favorece o desenvolvimento do parasita na gestante, e que a gravidez é causa conhecida de depressão da resposta imune. Portanto, a malária durante a gravidez constitui risco substancial para a mãe, o feto e o recém-nascido. Em geral, mulheres grávidas no segundo e terceiro trimestres são mais suscetíveis aos quadros graves e complicados da malária causada pelo *P. falciparum*, o que pode resultar em aborto espontâneo, prematuridade, baixo peso ao nascer e morte materna. Por essa razão, o tratamento da malária deve ser precoce, a fim de impedir essas complicações. Além disso, é recomendável avaliar criteriosamente o recém-nascido durante as quatro primeiras semanas de vida, pelo risco de malária congênita. A gestante portadora de malária causada pelo *P. vivax* deve ser tratada apenas com a cloroquina, que é fármaco seguro na gravidez. O uso da primaquina como esquizonticida tecidual deve ser postergado até o final da amamentação. A paciente deve ser conscientizada de que recaídas podem acontecer durante a gravidez e que o tratamento com cloroquina deve ser repetido. Em algumas situações, a utilização de cloroquina semanal (dose de 300mg) representa um recurso eficiente para prevenir as recaídas durante a gestação. No caso de malária por *P. falciparum* durante a gestação, apenas a quinina em monoterapia ou a quinina associada à clindamicina deve ser utilizada. A tetraciclina e a doxiciclina são contra-indicadas, enquanto a mefloquina e os derivados da artemisinina ainda requerem mais informações sobre sua segurança na gravidez. Exceção é feita aos derivados da artemisinina nos casos de malária grave, caso seja iminente o risco de vida da mãe.

PADRÃO DE RESPOSTA DOS PLASMÓDIOS AO TRATAMENTO ANTIMALÁRICO

Diversas definições já foram propostas para dimensionar o fenômeno da resistência dos plasmódios às drogas antimaláricas. Em 1964, um grupo de peritos da OMS conceituou resistência como sendo 'a capacidade dos parasitos de sobreviver ou multiplicar-se, apesar da administração e da absorção de uma droga dada em doses iguais ou mesmo maiores que aquelas usualmente recomendadas'. Esta definição se aplica às diferentes espécies de plasmódio, assim como às diferentes classes de drogas (esquizonticidas sangüíneos ou teciduais e gametocitocidas).

Um sistema de gradação da resposta do plasmódio à terapêutica instituída foi então proposto, levando-se em conta o resultado do exame parasitológico e o tempo de acompanhamento do paciente após início do tratamento. Dessa forma, para as drogas esquizonticidas sangüíneas, os perfis de resposta terapêutica apresentados na Tabela 17.4 são possíveis.

PROFILAXIA DA MALÁRIA

Do ponto de vista teórico, a profilaxia da malária pode ser feita em níveis individual e coletivo. Na prática, as circunstâncias que levam as pessoas e populações a viver sob o risco de adquirir a doença funcionam como limitadores do alcance dessas medidas. Assim, podemos dividir as medidas profiláticas em:

Medidas de Proteção Individual

Pode ser citada a chamada profilaxia de contato, a qual consiste em evitar o contato do mosquito com a pele do homem. Como o anofelino tem, em geral, hábitos noturnos de alimentação, recomenda-se evitar a aproximação às áreas de risco após o entardecer e logo ao amanhecer do dia. O uso de repelentes nas áreas expostas do corpo, telar portas e janelas e dormir com mosquiteiros também são medidas que têm este objetivo. Medicamentos ou alimentos que promo-

Tabela 17.4
Respostas Terapêuticas às Drogas Esquizonticidas

Tipo de Resposta ao Tratamento	*Denominação*	*Resultado do Acompanhamento*
Sensibilidade	S	Negativação da parasitemia assexuada dentro de sete dias após o início da terapêutica, sem recrudescência dentro de um prazo mínimo de 28 dias de seguimento
	RI	Negativação da parasitemia assexuada como em S, porém seguida de recrudescência antes do 28º dia de seguimento
Resistência	RII	Redução acentuada da parasitemia assexuada, porém sem negativação
	RIII	Não apresenta redução da parasitemia, podendo até, mesmo, aumentá-la

vem sudorese com odor forte, como a tiamina e o alho, têm também sido usados para repelir o mosquito. Entretanto, essas estratégias só se aplicam a situações especiais, como para pessoas que eventualmente visitam as áreas endêmicas. O grande contingente de indivíduos que vivem nas áreas transmissão não consegue, por motivos óbvios, adotar constantemente tais medidas.

Quimioprofilaxia

Como não é disponível uma vacina ou uma droga profilática causal para a malária, a ação esquizonticida sangüínea de alguns antimaláricos tem sido usada como forma de prevenir as suas manifestações clínicas, principalmente em viajantes para as áreas endêmicas da Ásia e África.

Entretanto, a progressiva expansão do *P. falciparum* resistente e o maior potencial tóxico dos antimaláricos disponíveis fizeram com que a quimioprofilaxia da malária passasse a representar um tema polêmico nos últimos anos. Uma boa razão para isso é o risco de aceleramento da resistência do *P. falciparum* às drogas utilizadas na quimioprofilaxia disseminada, como já observado para a mefloquina.

A situação no Brasil é muitíssimo diferente da África, tanto em termos de nível de incidência como de apoio diagnóstico e tratamento, uma vez que tem melhor estrutura disponível de serviços de saúde. Principalmente na Região Amazônica, onde a doença é endêmica, o diagnóstico de malária pode ser obtido em curtíssimo prazo e a medicação também está disponível, gratuitamente, em quase todos os municípios. Um outro aspecto importante é que, no Brasil, tanto o *P. falciparum* quanto o *P. vivax* são prevalentes, e devem receber abordagem diferenciada, quanto ao uso de drogas antimaláricas.

Assim sendo, a política adotada atualmente com relação à profilaxia da malária é centrada na orientação para o diagnóstico e tratamento precoces (na presença de qualquer sinal suspeito) e nas medidas de proteção individual, para reduzir a probabilidade de picada de mosquito. Como medida de curto prazo, a quimioprofilaxia pode ser recomendada apenas para viajantes internacionais e grupos especiais que viajam para áreas de intensa transmissão, como militares, missionários, diplomatas ou qualquer outro trabalhador vinculado a projetos específicos, cuja duração não ultrapasse o período de dois meses. Indivíduos esplenectomizados, por serem mais suscetíveis à infecção mais grave, devem também ser considerados prioritários.

O único fármaco que pode mostrar-se eficaz como profilático no Brasil é a mefloquina (250mg semanalmente), que deve ser iniciada uma semana antes do deslocamento para o local de destino e interrompida após quatro semanas do regresso à área de origem. Deve-se ter em mente que há riscos individuais e coletivos nas duas opções: fazer ou não a quimioprofilaxia. Nenhuma é isenta de problemas e a proteção não é, necessariamente, completa em todos os indivíduos que dela fazem uso. A mefloquina, por exemplo, não atua sobre esporozoítas ou formas hepáticas (hipnozoítas) do *P. vivax*, não protegendo, portanto, das recaídas causadas por esta espécie de plasmódio. Além disso, seu índice terapêutico é baixo, isto é, a dose efetiva está muito próxima da dose tóxica. Quando em uso profilático esse índice é ainda menor, uma vez que tendo meia-vida de eliminação muito grande e em uso prolongado, ocorre o acúmulo da droga no organismo, aumentando muito os riscos de efeitos adversos que muitas vezes são graves.

Aos indivíduos para os quais a mefloquina for recomendada, devem ser repassadas informações sobre possíveis efeitos colaterais (pesadelos, insônia, vertigem, tontura, ansiedade, depressão, dificuldades visuais e cefaléia) e como proceder para ter o diagnóstico e tratamento adequados da doença, caso tornem-se sintomáticos durante ou após a viagem.

Em síntese, a profilaxia medicamentosa para a malária não deve ser medida adotada indiscriminadamente em nosso país. Cada situação deve ser estudada particularmente, analisando-se criteriosamente os potenciais riscos e benefícios resultantes do uso prolongado da mefloquina, tendo-se o cuidado em restringir a sua indicação apenas para situações especiais e nas quais os indivíduos não permaneçam por mais de 60 dias nas áreas de transmissão. Para tanto, os profissionais de saúde devem estar constantemente atualizados sobre as áreas e atividades de maior risco de contrair malária, sobre a distribuição da incidência das espécies de plasmódio em nosso território e, principalmente, sobre as limitações e os efeitos adversos da quimioprofilaxia.

Medidas Coletivas

Algumas estratégias têm sido consideradas atualmente para reduzir os níveis de transmissão nas áreas endêmicas. Entre elas destacam-se:

Medidas de Combate ao Vetor Adulto

Através da borrifação das paredes dos domicílios com inseticidas de ação residual. Esta medida baseia-se no conhecimento de que os anofelinos costumam repousar nas paredes após o repasto sangüíneo, nos casos de contato endofílico. No entanto, já foi demonstrado o hábito exofílico dos vetores, principalmente nas áreas de garimpo da Amazônia. Além disso, nessas áreas, as pessoas costumam morar em barracos cobertos com lonas plásticas e sem paredes. Assim, em vez de borrifação de paredes, tem sido praticada a nebulização espacial com inseticidas no peridomicílio.

Medidas de Combate às Larvas

Através de larvicidas. Devido à extensão das bacias hidrográficas existentes nas áreas endêmicas e ao risco de contaminação ambiental com larvicidas químicos, esta estratégia tem sido pouco aplicada. Mais recentemente, o controle biológico de larvas, utilizando o *Bacilus turigiensis* e o *B. sphericus*, tem sido proposto e parece ser uma boa medida para se atingir o objetivo sem prejudicar a biodiversidade local.

Medidas de Saneamento Básico

Para evitar a formação de "criadouros" de mosquitos, surgidos principalmente a partir das águas pluviais e das modificações ambientais provocadas pela garimpagem do ouro.

Medidas para Melhorar as Condições de Vida

Através da informação, educação e comunicação, a fim de provocar mudanças de atitude da população com relação aos fatores que facilitem a exposição à transmissão.

VACINAÇÃO CONTRA A MALÁRIA

Com base no conhecimento da imunidade naturalmente adquirida, muito se tem feito no sentido de identificar antígenos de diferentes estágios do parasito que seriam responsáveis pela indução da imunidade protetora. Esses antígenos, se utilizados em uma vacina, poderiam induzir mecanismos capazes de diminuir ou mesmo bloquear os efeitos do parasito e da doença no homem. A busca de vacinas eficazes contra a malária tem sido realizada em várias direções, incluindo estudos com as muitas formas evolutivas do parasito, os esporozoítos, as formas hepáticas, as formas assexuadas eritrocíticas e os gametócitos.

Algumas vacinas já foram testadas em voluntários humanos, com resultados diversos:

Vacinas Antiesporozoítos

Os primeiros experimentos de vacinação humana contra esporozoítos foram realizados ainda na década de 70. Mosquitos infectados com *P. falciparum* e irradiados foram utilizados para imunizar voluntários. A proteção conferida foi total, estágio e espécie-específica, mas dependente de altas doses do imunógeno e, portanto, impraticável para vacinação em massa. Esses resultados animadores estimularam a identificação do principal antígeno da superfície dos esporozoítos, a proteína CS, que passou a ser utilizada em possíveis vacinas sintéticas ou recombinantes. Tais vacinas foram, então, desenhadas e apresentaram resultados promissores quando utilizadas em voluntários humanos, ou em populações endêmicas.

Vacinas contra Formas Assexuadas Eritrocíticas

Para o desenvolvimento dessas vacinas, muitos trabalhos têm se concentrado em proteínas de formas sangüíneas de *P. falciparum*, principalmente os antígenos majoritários na superfície dos merozoítas (MSP). Outras proteínas têm sido incluídas como possíveis alvos de uma vacina antimalária, como, por exemplo, o antígeno de superfície de eritrócitos infectados com trofozoítos jovens (RESA) e também algumas proteínas associadas às roptrias. Algumas dessas vacinas já estão sendo testadas em voluntários humanos, porém ainda não se sabe exatamente qual a extensão dos efeitos protetores observados.

Vacinas contra Formas Sexuadas

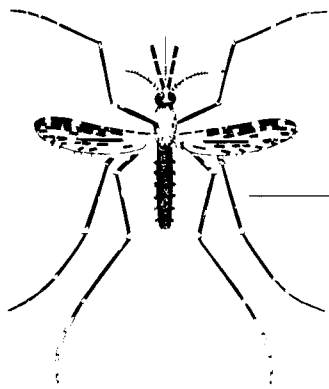
Essas vacinas, apesar de não terem sido testadas em voluntários humanos, constituem alvo de estudo de alguns grupos de pesquisa e compreendem uma possibilidade de controle de malária em regiões de intensa transmissão, uma vez que impediria o desenvolvimento do parasito no interior do inseto vetor.

Observação: os conhecimentos sobre a malária têm evoluído muito, conforme foi mostrado no texto, porém existem alguns conceitos antigos e válidos até hoje, que seria interessante colocá-los aqui:

- **Gametóforo**: paciente portador de gametócitos circulantes, sendo, portanto, a fonte de infecção para o *Anopheles*.
- **Período pré-patente**: é o período que vai desde a inoculação dos esperozoítos pelo *Anopheles*, até o aparecimento das primeiras formas sangüíneas detectáveis. Para o *P. falciparum* é de 9-10 dias, para o *P. vivax* de 11-13 dias, para o *P. malariae* de 15-16 dias e para o *P. ovale* de 10-14 dias.
- **Recrudescência**: reaparecimento das manifestações clínicas decorrentes de reativação da esquizogonia sangüínea de uma mesma infecção. Em geral por estágios assexuados sangüíneos que não foram completamente eliminados pelo tratamento e que persistiram, por algum tempo, em baixa parasitemia.

Principais *Anopheles* transmissores: não são todos os *Anopheles* que são bons transmissores. No Brasil, temos quatro espécies: *A. (Nyssorhynchus) darlingi:* é a principal espécie, podendo-se dizer que "onde há *darlingi*, há malária"; ocorre em todo o interior do país; *A. (N.) aquasalis*, ocorre na região costeira, de São Paulo até o Pará; *A. (Kerteszia) cruzii* e *A. (K.) bellator*, ocorrem em várias partes do país, mas têm importância nas regiões de bromélia de São Paulo para o Sul.

Toxoplasma gondii

18

Urara Kawazoe

INTRODUÇÃO

Toxoplasma gondii (Nicolle e Manceaux, 1909) é um protozoário de distribuição geográfica mundial, com alta prevalência sorológica, podendo atingir mais de 60% da população em determinados países. No entanto, os casos de doença clínica são menos freqüentes. Nestes, a forma mais grave é encontrada em crianças recém-nascidas, sendo caracterizada por encefalite, icterícia, urticária e hepatomegalia, geralmente associada a coriorretinete, hidrocefalia e microcefalia, com altas taxas de morbidade e mortalidade. A toxoplasmose vem apresentando quadro grave de evolução em indivíduos com o sistema imune gravemente comprometido causando encefalite, retinite ou doença disseminativa. Entre o grupo de risco incluem-se os receptores de órgãos, indivíduos em tratamento quimioterápico e aqueles infectados com HIV.

A toxoplasmose é uma zoonose e a infecção é muito freqüente em várias espécies de animais: mamíferos (principalmente carneiro, cabra e porco) e aves. O gato e alguns outros felídeos são os hospedeiros definitivos ou completos e o homem e os outros animais são os hospedeiros intermediários ou incompletos.

Um aspecto interessante desse parasito é ter sido encontrado no mesmo ano — 1908 — em dois países: na Tunísia, por Nicolle e Manceaux, de formas oriundas do roedor *Ctenodatylus gondi* e no Brasil, por Splendore, por meio de formas evolutivas encontradas em coelhos doentes ou mortos "naturalmente", em laboratório. Em 1909, Nicolle e Manceaux descreveram o parasito e criaram o gênero *Toxoplasma* e a espécie *T. gondii*. Durante alguns anos após sua descrição o *T. gondii* não foi objeto de muitas pesquisas. Somente a partir da década de 70, com o conhecimento de sua ampla distribuição geográfica por meio de testes sorológicos e do grande número de mamíferos (inclusive o homem) e aves atingidos, é que seu estudo foi aprofundado. Foram, então, descritas as várias formas que possui, os hospedeiros definitivos (felinos) e intermediários (demais animais), os ciclos biológico e epidemiológico, melhores métodos para diagnóstico e as tentativas terapêuticas.

MORFOLOGIA E HÁBITAT

T. gondii pode ser encontrado em vários tecidos e células (exceto hemácias) e líquidos orgânicos. Nos felídeos não-imunes podem ser encontradas as formas do ciclo sexuado nas células do epitélio intestinal, formas do ciclo assexuado em outros locais do hospedeiro e também formas de resistência no meio exterior junto com as fezes desses animais, após completar a fase intestinal. Assim sendo, o parasito apresenta uma morfologia múltipla, dependendo do hábitat e do estágio evolutivo. As formas infectantes que o parasito apresenta durante o ciclo biológico são: taquizoítos, bradizoítos e esporozoítos. Essas três formas apresentam organelas citoplasmáticas características do filo Api-complexa (visíveis apenas em nível de microscopia eletrônica de transmissão) que constituem o complexo apical: conóide, anel polar (em número de dois), microtúbulos subpeliculares, roptrias, micronemas e grânulos densos (Fig. 18.1). A invasão dessas formas na célula hospedeira é um processo ativo que requer a motilidade e a liberação controlada de proteínas e lipídeos das organelas do complexo apical do parasito. O parasito entra na célula hospedeira inicialmente pela adesão da sua parte apical na membrana da célula hospedeira e na seqüência, secreta proteínas de micronemas, roptrias e grânulos densos, conforme sua entrada na célula hospedeira, formando em seguida o vacúolo parasitóforo. Durante a penetração, há uma visível constrição em volta do parasito representando um movimento de junção entre a célula hospedeira e as membranas plasmáticas do parasito. Uma vez o parasito estando dentro da célula, a membrana do hospedeiro é selada. O vacúolo parasitóforo é derivado da membrana celular do hospedeiro invaginado. A membrana é permeável a moléculas pequenas, tornando a composição iônica intravacuolar grosseiramente equivalente ao do citoplasma da célula hospedeira. Posteriormente, o parasito modifica o vacúolo parasitóforo, secretando proteínas dentro do espaço vacuolar, tornando esse compartimento metabolicamente ativo para o crescimento do parasito.

Recentemente, foi descrita mais uma organela denominada apicoplasto, localizada no citoplasma dos zoítos, próxi-

ma ao núcleo, caracterizada pela presença de quatro membranas. Sua origem parece ter ocorrido através da endossimbiose secundária de algas verdes. Essa organela parece essencial à sobrevivência intracelular do parasito e há evidências de exercer função de biossíntese de aminoácidos e de ácidos graxos (Fig. 18.1).

A seguir serão descritas as formas infectantes do *T. gondii*:

- *Taquizoíto*: é a forma encontrada durante a fase aguda da infecção, sendo também denominada forma proliferativa, forma livre ou trofozoíto (Fig. 18.2A e B). Foi a primeira forma descrita e o seu aspecto morfológico, em forma de arco (*toxon* = arco) deu o nome ao gênero. Apresenta-se com a forma grosseira de banana ou meia-lua, com uma das extremidades mais afilada e a outra arredondada, medindo cerca de 2 x 6µm, com o núcleo em posição mais ou menos central. Quando corado pelo método de Giemsa apresenta o citoplasma azulado e o núcleo vermelho. É uma forma móvel, de multiplicação rápida (*tachos* = rápido), por um processo denominado endodiogenia (Figs. 18.3D e 18.4), encontrada dentro do vacúolo parasitóforo de várias células, como nos líquidos orgânicos, excreções, células do SMF, células hepáticas, pulmonares, nervosas, submucosas e musculares. Os taquizoítos são pouco resistentes à ação do suco gástrico no qual são destruídos em pouco tempo.

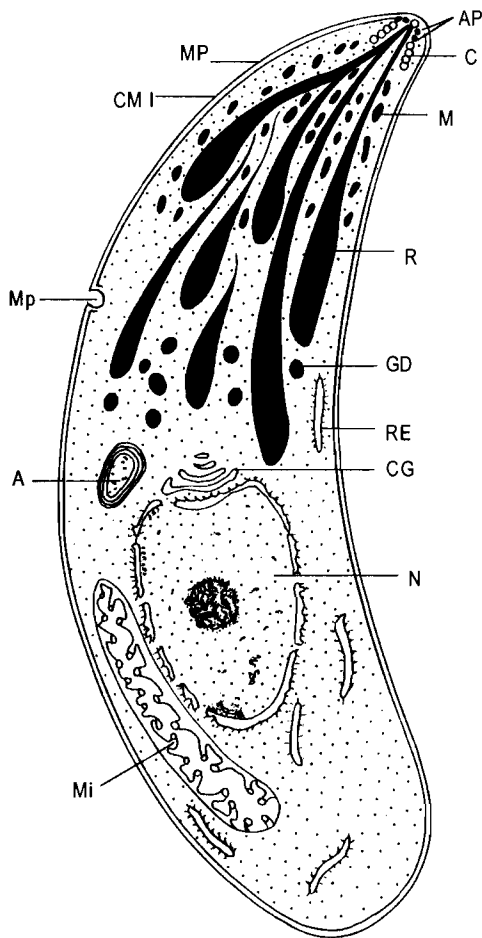



Fig. 18.1 — *Representação esquemática ultra-estrutural do filo Apicomplexa: forma infectante (taquizoíto) de* Toxoplasma gondii *caracterizado por: anel polar (AP), conóide (C), micronemas (M), roptrias (R), grânulos densos (GD), apicoplasto (A), microporo (Mp), membrana plasmática (MP), complexo da membrana interna (CMI), retículo endoplasmático (RE), complexo de Golgi (CG), núcleo (N) e mitocôndria (Mi).*

- *Bradizoíto*: é a forma encontrada em vários tecidos (musculares esqueléticos e cardíacos, nervoso, retina), geralmente durante a fase crônica da infecção, sendo também denominada cistozoíto. Os bradizoítos são encontrados dentro do vacúolo parasitóforo de uma célula, cuja membrana forma a cápsula do cisto tecidual. Os bradizoítos se multiplicam lentamente (*brady* = lento) dentro do cisto, por endodiogenia ou endopoligenia. A parede do cisto é resistente e elástica, que isola os bradizoítos da ação dos mecanismos imunológicos do hospedeiro. O tamanho do cisto é variável dependendo da célula parasitada e do número de bradizoítos no seu interior, podendo atingir até 200µm. Os bradizoítos são muito mais resistentes à tripsina e à pepsina do que os taquizoítos e podem permanecer viáveis nos tecidos por vários anos. Apesar de serem mais freqüentemente encontrados na fase crônica, em algumas cepas os bradizoítos podem ser encontrados na fase aguda da infecção toxoplásmica (Figs. 18.2C e 18.3A).
- *Oocistos*: e a forma de resistência que possui uma parede dupla bastante resistente às condições do meio ambiente. Os oocistos são produzidos nas células intestinais de felídeos não-imunes e eliminados imaturos junto com as fezes. Os oocistos são esféricos, medindo cerca de 12,5 x 11,0µm e após esporulação no meio ambiente contêm dois esporocistos, com quatro esporozoítos cada (Figs. 18.3B e 18.3A).

BIOLOGIA

Ciclo Biológico

O ciclo biológico do *T. gondii* desenvolve-se em duas fases distintas:

- Fase Assexuada: nos linfonodos e nos tecidos de vários hospedeiros (inclusive gatos e outros felídeos)
- Fase Coccidiana ou Sexuada: nas células do epitélio intestinal de gatos jovens (e outros felídeos) não-imunes.

Desta forma, *T. gondii* apresenta um ciclo heteroxeno, no qual os gatos são considerados hospedeiros completos ou definitivos por possuírem um ciclo coccidiano, apresentando uma fase sexuada dentro do vacúolo parasitóforo do citoplasma, nas células epiteliais do intestino e um ciclo assexuado ocorrendo em outros tecidos. O homem e outros mamíferos, com as aves, são considerados os hospedeiros incompletos ou intermediários, pois possuem apenas o ciclo assexuado.

Fase Assexuada

Um hospedeiro suscetível (homem, por exemplo), ingerindo oocistos maduros contendo esporozoítos, encontrados em alimentos ou água contaminada, cistos contendo

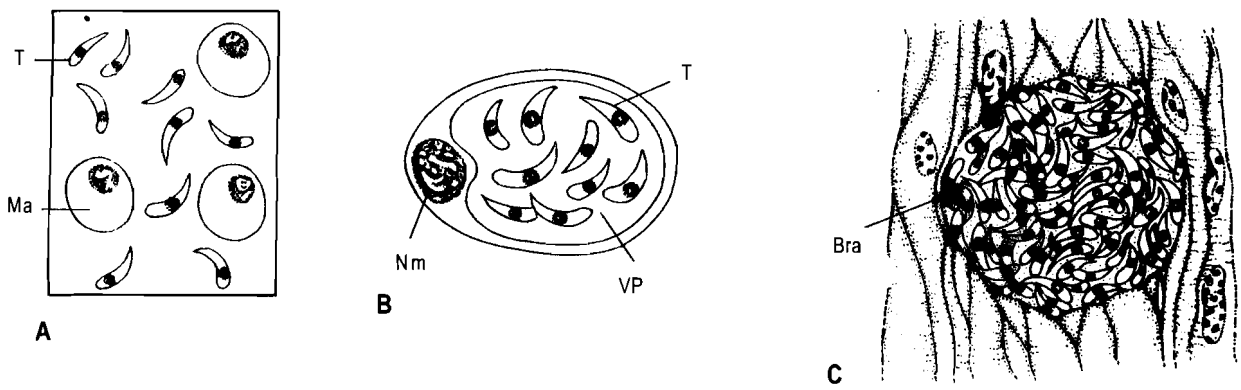



Fig. 18.2 — Toxoplasma gondii. *A) taquizoíto (T) extracelular (líquido peritoneal, por exemplo) e macrófagos (Ma); B) taquizoítos (T) dentro do vacúolo parasitóforo (VP) em um macrófago, destacando-se o núcleo (Nm) do macrófago (fase aguda); C) cisto com bradizoítos (Bra) em tecido muscular (fase crônica).*

bradizoítos encontrados na carne crua, ou, mais raramente, taquizoítos eliminados no leite, poderá adquirir o parasito e desenvolver a fase assexuada. As formas de taquizoítos que chegam ao estômago serão destruídas, mas as que penetram na mucosa oral ou inaladas poderão evoluir do mesmo modo que os cistos e oocistos, como se segue:

Cada esporozoíto, bradizoíto ou taquizoíto, liberado no tubo digestivo, sofrerá intensa multiplicação intracelular, como taquizoítos, após rápida passagem pelo epitélio intestinal e invadirá vários tipos de célula do organismo formando um vacúolo parasitóforo onde sofrerão divisões sucessivas por endodiogenia, formando novos taquizoítos (fase proliferativa) que irão romper a célula parasitada, liberando novos taquizoítos que invadirão novas células. Essa disseminação do parasito no organismo ocorre através de taquizoítos livres na linfa ou no sangue circulante, que poderão provocar um quadro polissintomático, cuja gravidade dependerá da quantidade de formas infectantes adquiridas, cepa do parasito (virulenta ou avirulenta) e da suscetibilidade do hospedeiro. Essa fase inicial da infecção — fase proliferativa — caracteriza a fase aguda da doença. Neste ponto, a evolução poderá ir até a morte do hospedeiro, o que poderá ocorrer em fetos ou em indivíduos com comprometimento imunológico, ou diminuir e cessar pelo aparecimento de resposta imune específica. Com o aparecimento da imunidade, os parasitos extracelulares desaparecem do sangue, da linfa e dos órgãos viscerais, ocorrendo uma diminuição de parasitismo. Alguns parasitos evoluem para a formação de cistos. Essa fase cística, com a diminuição da sintomatologia, caracteriza a fase crônica. Essa fase pode permanecer por longo período ou por mecanismos ainda não esclarecidos inteiramente (diminuição da imunidade ou da resistência, alteração hormonal etc.) poderá haver reagudização, com sintomatologia semelhante a primoinfecção (Fig. 18.4A). Os processos da reprodução assexuada são:

- Endodiogenia: representa uma forma especializada de divisão assexuada na qual duas células-filhas são formadas dentro da célula-mãe.
- Endopoligenia: representa o mesmo processo anteriormente descrito, mais rápido e com maior formação de taquizoítos. Seria uma endodiogenia múltipla.

Fase Coccidiana

O ciclo coccidiano ocorre somente nas células epiteliais, principalmente do intestino delgado de gato e de outros felídeos jovens. Durante o desenvolvimento desse ciclo ocorre uma fase assexuada (merogonia) e outra sexuada (gamogonia) do parasito. Por esse motivo, esses animais são considerados hospedeiros definitivos. Deste modo, um gato jovem e não-imune, infectando-se oralmente por oocistos, cistos ou taquizoítos, desenvolverá o ciclo sexuado.

Os esporozoítos, bradizoítos ou taquizoítos ao penetrarem nas células do epitélio intestinal do gato sofrerão um processo de multiplicação por endodiogenia e merogonia (esquizogonia), dando origem a vários merozoítos. O conjunto desses merozoítos formados dentro do vacúolo parasitóforo da célula é denominado meronte ou esquizonte maduro. O rompimento da célula parasitada libera os merozoítos que penetrarão em novas células epiteliais e se transformarão nas formas sexuadas masculinas ou femininas: os gametófitos ou gamontes, que após um processo de maturação formarão os gametas masculinos móveis — microgametas (com dois flagelos) e femininos imóveis — macrogametas. O macrogameta permanecerá dentro de uma célula epitelial, enquanto os microgametas móveis sairão de sua célula e irão fecundar o macro-gameta, formando o ovo ou zigoto. Este evoluirá dentro do epitélio, formando uma parede externa dupla, dando origem ao oocisto. A célula epitelial sofrerá rompimento em alguns dias, liberando o oocisto ainda imaturo (Fig. 18.4B). Esta forma alcançará o meio exterior com as fezes. A sua maturação no meio exterior ocorrerá por um processo denominado esporogonia, após um período de cerca de quatro dias, e apresentará dois esporocistos contendo quatro esporozoítos cada. O gato jovem é capaz de eliminar oocistos durante um mês, aproximadamente. O oocisto, em condições de umidade, temperatura e local sombreado favorável, é capaz de se manter infectante por cerca de 12 a 18 meses (Fig. 18.4C).

O tempo decorrido entre a infecção e o aparecimento de novos oocistos nas fezes dos felídeos (período pré-patente) dependerá da forma ingerida. Este período será de três

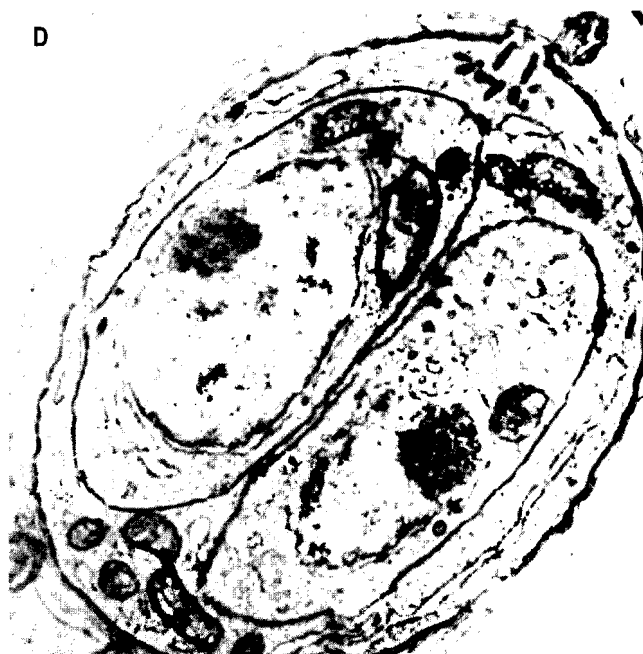
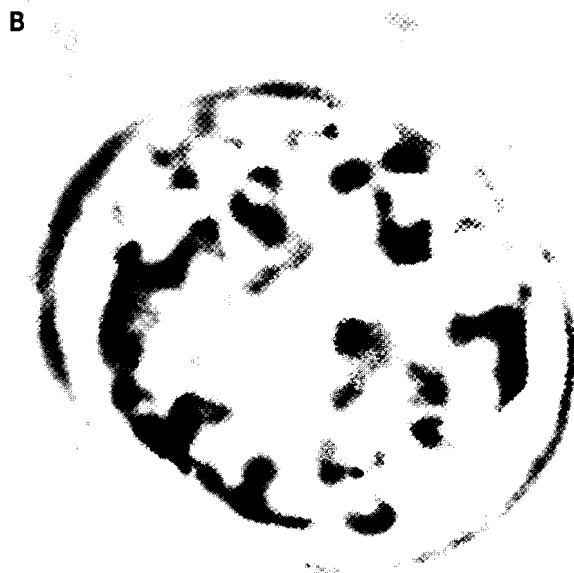
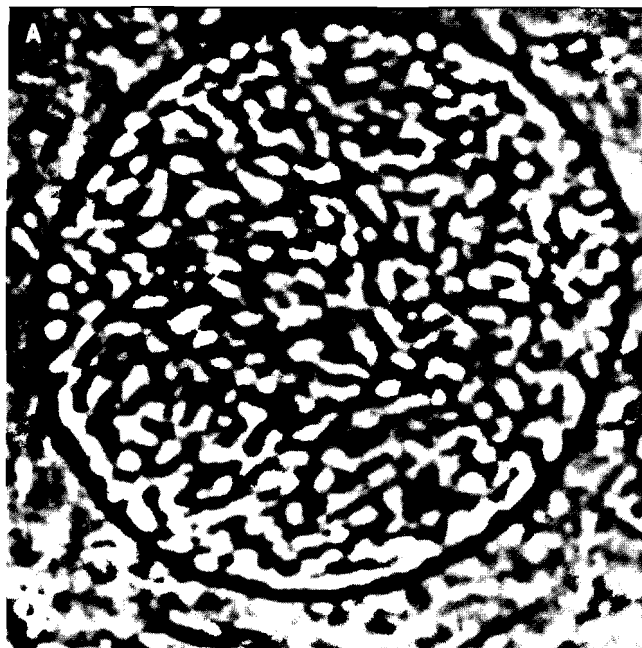



Fig. 18.3 — T. gondii, *formas típicas: A) cisto em cérebro de camundongo; B) oocisto imaturo com esporonte (fezes recentes de gato); C) oocisto maduro (solo) com esporozoítos (segundo Current WL e cols. In: Coccidiosis of Mand and Domestic Animals. CRC Press, Boca Raton, 1990); D) endodiogenia (duas células filhas dentro de uma célula-mãe) (segundo Vivier e cols., J. Cell Biol. 43:337, 196β).*

dias, quando a infecção ocorrer por cistos, 19 dias ou mais, por taquizoítos e 20 ou mais dias, por oocistos.

Transmissão

A infecção pelo *T. gondii* constitui uma das zoonoses mais difundidas no mundo. Em todos os países, grande parte da população humana e animal (mais de 300 espécies de animais entre mamíferos e aves — domésticos ou silvestres) apresenta parasitismo pelo *T. gondii*. Em algumas regiões, 40 a 70 % dos adultos aparentemente sãos apresentam-se positivos para toxoplasmose, em testes sorológicos. Essa variação da prevalência parece ser devida a fatores geográficos, climáticos, hábitos alimentares, tipo de trabalho etc., indicando que os mecanismos de transmissão devem ocorrer através de várias formas do parasito: oocistos em fezes de gato jovem infectado, cistos presentes em carnes e taquizoítos no sangue atingindo a placenta.

O ser humano adquire a infecção por três vias principais:

1) Ingestão de oocistos presentes em alimento ou água contaminadas, jardins, caixas de areia, latas de lixo ou disseminados mecanicamente por moscas, baratas, minhocas etc.

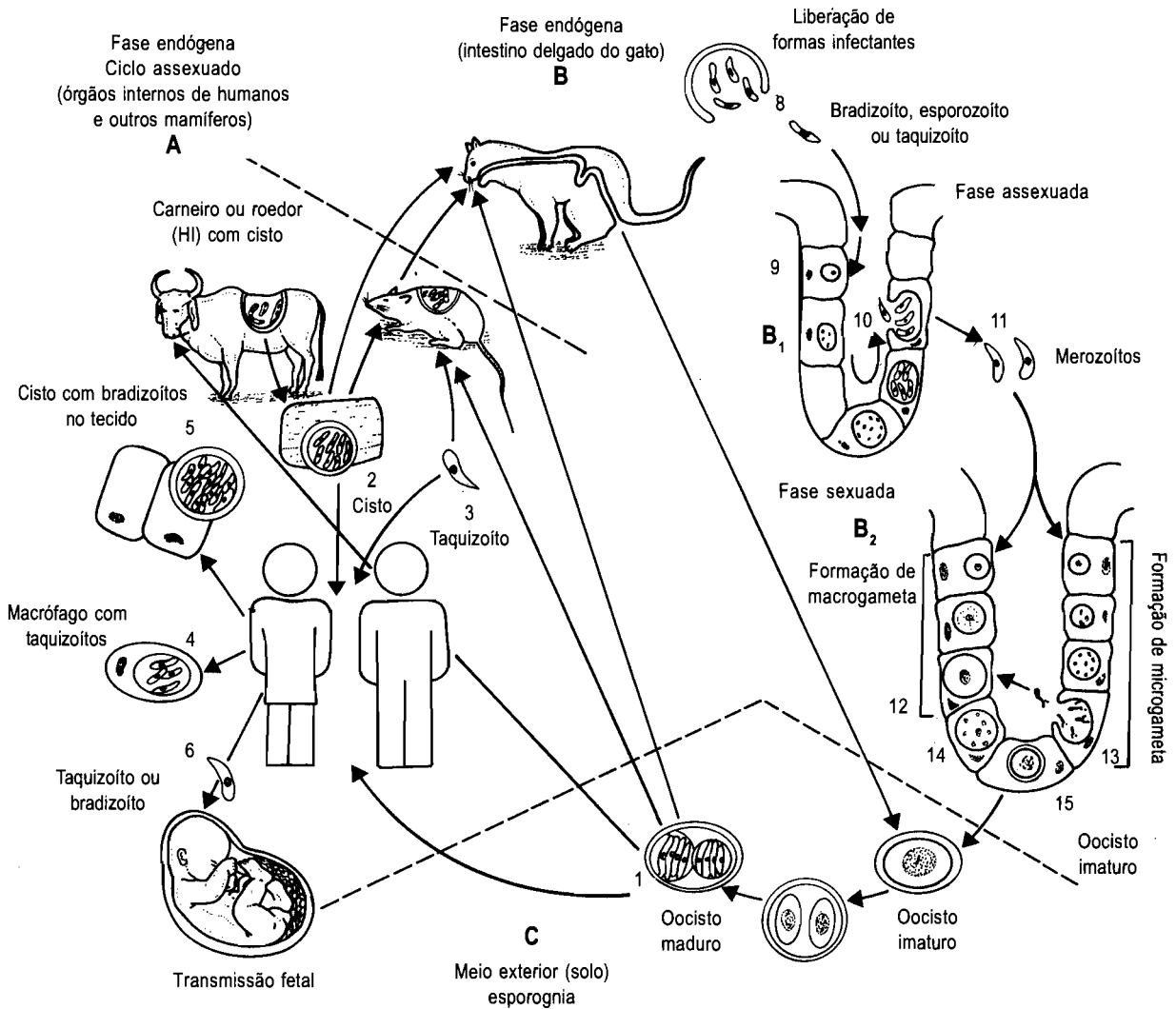



Fig. 18.4 — *Ciclo biológico de* Toxoplasma gondii*: A) O ser humano (homem e mulher), outros mamíferos e aves, funcionando como hospedeiros intermediários, podem adquirir toxoplasmose ao se infectar: ingerindo oocisto maduro (1) encontrado no solo, verdura, água; carne malcozida contendo cisto com bradizoítos (2) ou taquizoítos (3) livres encontrados nos líquidos somáticos. Durante a fase aguda são encontradas formas proliferativas (taquizoítos) dentro dos macrófagos (4) ou nas circulações linfática ou sangüínea e na fase crônica, cistos com bradizoítos nos tecidos (5). A mulher gestante poderá transmitir formas de taquizoítos (6) ao feto, através da circulação placentária. B) Um gato jovem ou outros felídeos podem se infectar ao ingerir um animal albergando cistos teciduais com bradizoítos, oocistos maduros do solo ou macrófagos com taquizoítos, iniciando a fase coccidiana do ciclo que se processa nas células epiteliais do intestino delgado: B_1) inicialmente ocorre a liberação da forma infectante bradizoíto, esporozoíto ou taquizoíto (8) que penetra na célula epitelial, onde se inicia a fase assexuada do ciclo, denominada merogonia, com a formação inicial de um trofozoíto (9), a divisão nuclear e a formação dos merozoítos (10) e a sua liberação para a luz intestinal (11). B_2) os merozoítos liberados penetram em novas células epiteliais e iniciam a fase sexuada do processo denominada gamogonia, dividida em duas partes: o merozoíto, transformado em macrogametócito jovem, tem o desenvolvimento do seu citoplasma até a sua maturação em macrogameta (12) gameta feminino) e o outro merozoíto se transforma em microgametócito jovem, inicia a divisão nuclear e após o amadurecimento formam os microgametas flagelados (13). A fusão de um microgameta com o macrogameta origina o zigoto (14) e após a elaboração da membrana cística transforma-se em oocisto imaturo (15). Esse oocisto, liberado na luz intestinal, é eliminado ao meio exterior juntamente com as fezes. C) No solo, o oocisto, por um processo de esporogonia origina os esporozoítos, dentro do oocisto (1), tornando-se infectante aos hospedeiros suscetíveis.*

2) Ingestão de cistos encontrados em carne crua ou mal cozida, especialmente do porco e do carneiro. Os cistos resistem por semanas ao frio, mas o congelamento a 12°C ou o aquecimento acima de 67°C os mata.

3) Congênita ou transplacentária: o risco da transmissão uterina cresce de 14% no primeiro trimestre da gestação após a infecção materna primária, até 59% no último trimestre da gestação. É interessante esclarecer que as mulheres que apresentam sorologia positiva antes da gravidez têm menos chance de infectar seus fetos do que aquelas que apresentarem a primoinfecção durante a gestação.

Mais raramente pode ocorrer ingestão de taquizoítos em leite contaminado ou saliva, acidente de laboratório, transmissão por transplante de órgãos infectados etc.

Conforme será mostrado na Patogenia, as manifestações da toxoplasmose podem ser bastante variadas. Entretanto, em vista das possíveis anomalias que podem ocorrer no feto, a transmissão congênita é a mais grave. As vias de infecção mais prováveis para o feto são:

- Transplacentária: quando a gestante adquire a toxoplasmose durante a gravidez apresentando a fase aguda da doença, poderá transmitir *T. gondii* ao feto, tendo os taquizoítos como forma responsável.
- Rompimento de cistos no endométrio: apesar da gestante apresentar a doença na fase crônica, alguns cistos localizados no endométrio poderiam, em raras situações, se romper (distensão mecânica ou ação lítica das vilosidades coriônicas da placenta), liberando os bradizoítos que penetrariam no feto.

IMUNIDADE

As respostas imunes de um hospedeiro a toxoplasmose são complexas e envolvem mecanismos humoral e celular. Embora os mecanismos imunes detalhados envolvendo proteção contra toxoplasmose não sejam conhecidos, tem sido mostrado que "mecanismos imunes mediados por células" desempenham um papel de destaque na resistência à doença.

Quando um hospedeiro se infecta com o parasito, ocorre a multiplicação na porta de entrada e logo em seguida ocorre a sua disseminação por todo o organismo através das vias linfática e sangüínea. Durante este período, inicia-se a formação de anticorpos específicos e o desenvolvimento de mecanismos imunes celulares que são responsáveis pela destruição dos taquizoítos extracelulares. Como conseqüência, durante a fase crônica da toxoplasmose, somente os bradizoítos persistem e são responsáveis pela manutenção de títulos sorológicos que podem durar toda a vida do hospedeiro.

Imunidade Humoral

A produção de imunoglobulinas da classe IgM aparece inicialmente seguida de IgG, após a infecção do hospedeiro. As imunoglobulinas da classe IgG podem ser detectadas pelas reações sorológicas dentro de oito a 12dias após a infecção pelo *T. gondii*. A produção de IgM geralmente é de curta duração. A pesquisa de IgM em recém-nascidos é utilizada para o diagnóstico de toxoplasmose congênita, pois, não atravessa a placenta e quando presente no soro indica a produção pelo próprio feto, em resposta a uma infecção pelo *T. gondii*. A infecção, via oral, em alguns hospedeiros pode induzir formação de anticorpos IgA. Apesar dos altos títulos de anticorpos verificados em infecções humanas e animais, os mesmos, nem sempre conferem imunidade protetora ao hospedeiro.

Imunidade Celular

Quando se inicia a infecção de *T. gondii*, os taquizoítos atingem o interior de células onde se multiplicam. A multiplicação do parasito em macrófagos é inibida quando ocorre a fusão entre fagossomos e lisossomos. Os taquizoítos estimulam os macrófagos a produzir interleucina (IL-12) que por sua vez ativa as células *natural killer* (NK) e células T para a produção do interferon — γ (IFN-γ) que são essenciais para a resistência. IFN-γ e fator de necrose tumoral (TNF) agem sinergisticamente para mediar a morte dos taquizoítos pelos macrófagos. A combinação dessas duas citocinas resulta numa grande produção de óxido nítrico (NO), os quais podem efetuar a morte dos parasitos. Entre as populações de células T, CD8+ são consideradas as células efetoras maiores, responsáveis pela proteção contra *T. gondii*, com as células CD4+ atuando em sinergismo. Macrófagos e IFN-γ são componentes importantes na imunidade contra *T. gondii*.

PATOGENIA

Segundo os especialistas, o número de pesssoas com sorologia positiva para *T. gondii* é enorme, sendo talvez o protozoário mais difundido entre a população humana e animal (incluindo as aves e excetuando-se os animais de sangue frio). A patogenia na espécie humana parece estar ligada a alguns fatores importantes, como cepa do parasito, resistência da pessoa e o modo pelo qual ela se infecta. Entretanto, a transmissão congênita é freqüentemente a mais grave, e a toxoplasmose adquirida após o nascimento pode apresentar uma evolução variável. Conforme salientado, a patogenicidade da toxoplasmose humana depende muito da virulência da cepa. Alguns experimentos realizados com *T. gondii* oriundos de casos humanos e inoculados em animais de laboratório comprovam este fato: há cepas que matam os animais (camundongos, hamsters, ratos, coelhos, cobaias) em poucos dias; outras apenas provocam emagrecimento, anemia, queda de pêlo com posterior estabelecimento do animal.

Com o uso de quimioterapia para transplante de órgãos e da medula óssea e, com o surgimento de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), a incidência de infecção oportunística por *T. gondii* tem aumentado, principalmente nas duas últimas décadas, apresentando quadros muito graves desta doença, especialmente no sistema nervoso central.

Toxoplasmose Congênita ou Pré-natal

Para que se instale uma toxoplasmose congênita é necessário que a mãe esteja na fase aguda da doença ou tenha havido uma reagudização da mesma durante a gravidez. As conseqüências da toxoplasmose materna para o feto dependerão do grau de exposição do feto aos toxoplasmas, da virulência da cepa, da capacidade dos anticorpos maternos protegerem o feto e do período da gestação. Assim sendo, as gestantes na fase aguda (ou reagudizada) da doença podem abortar o feto, produzir partos precoces ou a termo, dando origem a crianças sadias ou apresentando anomalias graves e até mesmo levar à morte. Cerca de 10% de infecção pré-natal resulta em aborto ou morte. Outros 10% a 23% de fetos infectados durante a gravidez podem mostrar sinais de toxoplasmose clínica ao nascimento.

As alterações ou lesões fetais mais comuns devido à toxoplasmose na gravidez variam conforme o período da gestação:

- Primeiro trimestre da gestação: aborto (dados estatísticos indicam que a freqüência de aborto é dez vezes maior em gestantes com sorologia positiva do que nas normais).
- Segundo trimestre da gestação: aborto ou nascimento prematuro, podendo a criança apresentar-se normal ou já com anomalias graves, típicas (descritas por Sabin e citadas a seguir).
- Terceiro trimestre da gestação: a criança pode nascer normal e apresentar evidências da doença alguns dias, semanas ou meses após o parto. Nesta situação, a toxoplasmose pode ser multiforme, mas em geral há um comprometimento ganglionar generalizado, hepatoesplenomegalia, edema, miocardite, anemia, trombocitopenia e lesões oculares, as quais são patognomônicas. Taquizoítos atingem a coróide e a retina (uni ou bilateralmente), provocam inflamação e degeneração em graus variáveis que, ao exame oftalmológico, recebe o nome de "foco em roseta". Algumas vezes, essa infecção congênita da retina não provocará alterações no recém-nascido, uma vez que mecanismos imunes determinam o encistamento das formas. Posteriormente, já na idade adulta, poderá haver uma eventual reagudização das formas latentes, levando a uma toxoplasmose ocular (de origem intra-uterina). Outras alterações oculares que também podem ocorrer são: microftalmia, nistagmo, estrabismo, catarata e irite.

Portanto, a toxoplasmose congênita é uma das formas mais graves da doença, em geral provocando sintomas variados, mas comumente enquadrados dentro da "síndrome ou tétrade de Sabin", assim caracterizada: coriorretinite (90% dos casos), calcificações cerebrais (69%), perturbações neurológicas — retardamento psicomotor (60%) e alterações do volume craniano — micro ou macrocefalia (50% dos casos).

Toxoplasmose Pós-natal

Dependendo da virulência da cepa, estado de imunidade da pessoa etc., a toxoplasmose pós-natal pode apresentar desde casos benignos ou assintomáticos (a grande maioria) até casos de morte. Entre esses dois extremos, há uma variada gama de situações, dependendo da localização do parasito:

Glanglionar ou Febril Aguda

É a forma mais freqüente, encontrada tanto em crianças como em adultos. Há um comprometimento ganglionar, generalizado ou não, com febre alta. Geralmente é de curso crônico e benigno, podendo às vezes levar a complicações de outros órgãos, inclusive a ocular (uveíte, coriorretinite).

Ocular

A retinocoroidite é a lesão mais freqüentemente associada à toxoplasmose, uma vez que 30% a 60% dos casos se devem ao *T. gondii*. É conseqüência de uma infecção aguda com a presença de taquizoítos ou crônica com a presença de cistos contendo bradizoítos localizados na retina. A toxoplasmose ocular ativa consiste em um foco coagulativo e necrótico bem definido da retina. Além disso, pode estar presente uma inflamação difusa da retina e da coróide. Antígenos de *T. gondii* são freqüentemente detectados em áreas de necrose por meio da imuno-histoquímica. Em pacientes com AIDS, somados a lesões discretas ou multifocais pode estar presente uma necrose difusa da retina associada a leve inflamação e grande número de parasitos. As lesões podem evoluir para uma cegueira parcial ou total ou podem se curar por cicatrização. As bordas da cicatrização são freqüentemente hiperpigmentadas como resultado da ruptura do pigmento retinal do epitélio. Cistos teciduais podem estar presentes na borda da cicatriz. Parece que *T. gondii* alcança a retina através da corrente sangüínea na forma de taquizoítos livres ou taquizoítos residindo dentro de macrófagos circulantes, temporariamente seqüestrados para dentro dos capilares da retina. Esses taquizoítos são liberados quando as células infectadas são lisadas e podem invadir a retina adjacente

Cutânea ou Exantemática

Forma lesões generalizadas na pele. Raramente encontrada. Os casos conhecidos foram de evolução rápida e fatal.

Cerebroespinhal ou Meningoencefálica

Encontro pouco freqüente em indivíduos imunocompetentes, porém, com o surgimento da AIDS, a freqüência aumentou consideravelmente, em decorrência da reativação de formas císticas encontradas em indivíduos com infecções latentes. Este risco, para indivíduos imunodeficientes com sorologia positiva para toxoplasmose, é estimado em cerca de 25% a 26% (1992), dependendo da região geográfica onde habitam. Os parasitos, atacando as células nervosas, provocarão lesões focais múltiplas, principalmente no hemisfério cerebral (área frontoparietal) ou no gânglio basal e cerebelo. Como conseqüência, podem causar cefaléia, febre, anomalias focais manifestando hemiparesia (paralisia) leve até perda da capacidade de coordenação muscular, confusão mental, convulsões, letargia, que pode progredir para estupor, coma, até a morte do paciente. Em alguns doentes, foram encontradas manifestações de delírio e alucinação visual. Atualmente a incidência da toxoplasmose cerebral associada a AIDS tem diminuído em países que utilizam a terapia anti-retroviral (HAART) com a conseqüente reconstituição da imunidade do paciente.

Generalizada

É uma forma rara, mas de evolução mortal em indivíduos com resposta imune normal. Em imunodeficientes, têm sido registrados alguns casos de toxoplasmose sistêmica, com comprometimento meningoencefálico, miocárdico, pulmonar, ocular, digestivo e até testicular.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da toxoplasmose pode ser clínico ou laboratorial. O diagnóstico clínico não é fácil de se realizar, pois os casos agudos podem levar à morte ou evoluir para a forma crônica. Esta pode se manifestar assintomaticamente ou então se assemelhar a outras doenças (mononucleose, por exemplo). Portanto, a suspeita clínica deverá ser confirmada por meio de diagnóstico laboratorial.

Demonstração do Parasito

Em geral, é obtida durante a fase aguda, em líquido amniótico, sangue etc. A forma encontrada é o taquizoíto, mais bem evidenciado após a centrifugação. Faz-se então um esfregaço do material centrifugado e cora-se pelo método de Giemsa. Pode-se também fazer inoculação intraperitoneal da amostra obtida em camundongos albinos jovens ou pesquisa de DNA do parasito pela reação em cadeia da polimerase (PCR). Na fase crônica, a biópsia de diversos tecidos poderá acusar a presença de cistos. Este material poderá ser inoculado em camundongos ou usado para o diagnóstico histopatológico. Este método, raramente utilizado, quando realizado pode apresentar dificuldades freqüentes para a diferenciação com outros parasitos formadores de cistos, semelhantes aos do *T. gondii* (*Sarcocystis, Histoplasma, Cryptococcus, T. cruzi* e *Encephalitozoon*, este último em tecidos de roedores).

Testes Sorológicos ou Imunológicos

Como foi descrito, a demonstração do parasito não é de fácil execução. O diagnóstico rotineiro da toxoplasmose tem, portanto, como base em testes imunológicos que indicam o título (diluição do soro sangüíneo) de anticorpos circulantes correspondentes à fase da doença.

Existem diversos testes imunológicos. Alguns não são mais utilizados ou são empregados apenas em casos específicos, conforme indicação a seguir:

- Teste do corante ou reação de Sabin Feldman (RSF): é um excelente método para diagnóstico individual na fase aguda ou crônica da doença. É muito sensível, detectando anticorpos no soro com diluições de até 1:16.000. A negativação ocorre somente alguns anos após a cura do paciente. É espécie-específica e não cruza com outras doenças. Atualmente, esse método está em desuso em vista da necessidade de se manter o toxoplasma vivo (em camundongo) para a preparação dos antígenos, grande consumo de tempo, bem como pela sensibilidade de outros testes sorológicos de mais fácil execução, em especial a imunofluorescência indireta.
- Reação de imunofluorescência indireta (RIF): é um dos melhores métodos, sensível e seguro para o diagnóstico da toxoplasmose, podendo ser usada tanto na fase aguda (pesquisa de IgM) como na fase crônica (pesquisa de IgG). Esfregaços de toxoplasmas formalizados são usados como antígeno, em lâmina. Oito a dez dias após o início da infecção humana, o anticorpo pode ser detectável e um título de 1:1.000 já indica toxoplasmose aguda. Títulos baixos, persistentes, entre 1:10 e 1:500 indicam infecção crônica. A sensibilidade do método chega a acusar positividade em títulos de 1:16.000. Indivíduos que receberam transfusão de sangue contaminado com *T. gondii* podem apresentar títulos positivos, indicando erroneamente uma infecção.
- Hemaglutinação indireta (HA): excelente método de diagnóstico, devido à sua alta sensibilidade e simplicidade de execução. Entretanto, é inadequado para o diagnóstico precoce e freqüentemente não detecta toxoplasmose congênita em recém-nascidos. É um método adequado para levantamento epidemiológico.
- Imunoensaio enzimático ou teste ELISA: tem se tornado um dos testes mais usados atualmente, principalmente para o *screening* inicial de toxoplasmose em seres humanos. Tem a vantagem sobre RIF pela objetividade, automação e quantificação. Apresenta maior sensibilidade sobre os testes RIF e RSF, porém pode apresentar resultados falso-positivos. É capaz de detectar anticorpos IgM e IgA, além de IgG de baixa avidez. O uso do ELISA com antígenos recombinantes tem se mostrado útil para detecção de fase aguda da infecção.
- *Imunoblot*: é realizada a eletroforese dos antígenos, em gel de poliacrilamida, para a separação dos componentes protéicos, os quais são transferidos para um papel de nitrocelulose e posteriormente processados contra o soro a ser testado e visualizado através de uma reação específica. Este teste tem se mostrado útil para detectar antígenos de baixo peso molecular, indicando uma reativação da toxoplasmose como resultado da liberação de bradizoítos após a ruptura dos cistos teciduais. Este teste não é usado rotineiramente.

Dos métodos citados, os mais usados atualmente são RIF e ELISA. Há certa controvérsia na interpretação dos resultados, mas recomenda-se associar o título da reação com o quadro clínico, apesar de essa afirmação não poder "ser tomada literalmente, uma vez que títulos elevados podem não estar acompanhados de qualquer manifestação clínica patológica" (*SESSA*, 1977). A seguir, serão fornecidas algumas indicações básicas para a interpretação dos resultados:

Toxoplasmose Congênita

O método de escolha é a pesquisa dos anticorpos do tipo IgM no soro do recém-nascido. Esse anticorpo é incapaz de atravessar a placenta materna. Os anticorpos do tipo IgG são capazes de atravessar passivamente a placenta de uma mãe com sorologia positiva. Para comprovar a infecção no recém-nascido utilizando a pesquisa de IgG pelas reações de RSF, RIF ou ELISA, os recursos são:

- Título do recém nascido ser maior que o título da mãe em duas diluições.
- Elevação dos títulos do recém-nascido em testes sucessivas.
- Persistência da reação positiva no lactente, até cinco meses após o nascimento. Sabe-se que, quando há transferência passiva de anticorpos maternos para o filho, o título desses anticorpos no lactente diminuirá dez diluições a cada 90 dias.

Toxoplasmose no Adulto

Devem ser realizados testes sorológicos, a intervalos de duas a três semanas, verificando-se as alterações dos títulos das reações. Recomenda-se usar dois métodos, preferencialmente a RIF e ELISA ou HA. Nos casos de uma ascensão constante, indicará doença. Em gestantes, é freqüente uma ligeira elevação do título sem haver a doença. Quando essa elevação for quatro vezes maior que a dosagem anterior, haverá indicação de toxoplasmose ativa. Anticorpos IgM, IgA ou IgG de baixa avidez também podem indicar infecção aguda.

Toxoplasmose Ocular

Até recentemente, o diagnóstico da toxoplasmose ocular consistia basicamente nos dados clínicos e exame de fundo de olho para se observar as lesões na retina (uveíte). Atualmente, o diagnóstico imunológico pode ser feito com segurança pela seguinte técnica:

- Através de uma parecentese (com seringa e agulha tipo insulina 10/3), colhem-se 150 a 250ml do humor aquoso.
- Com o humor aquoso obtido faz-se, por meio de imunodifusão, o teste sorológico para toxoplasmose (pesquisa de IgG).
- Faz-se a reação de imunofluorescência ou hemaglutinação para toxoplasmose com o soro sangüíneo do mesmo paciente.
- Compara-se o título e a concentração de imunoglobulina no humor e no soro sangüíneo, por meio de uma fórmula própria.
- Se a alteração ocular for causada por *T. gondii* há mais de 30 dias, a concentração relativa de anticorpos específicos deverá ser maior no humor ocular.

Estudos recentes têm mostrado que a detecção de anticorpos do tipo IgA intra-ocular, além dos anticorpos IgG, pode ser útil na determinação da toxoplasmose ocular, aumentando de 77% para 91% a sensibilidade do diagnóstico.

Toxoplasmose em Indivíduos Imunodeficientes

Pelo fato de a doença envolver reativação da primoinfecção, recomenda-se que sejam realizados testes sorológicos anti-IgG em pacientes de risco, no início da evolução da AIDS. É importante a verificação da soropositividade no paciente, mas não o aumento do título, pois em alguns pacientes com toxoplasmose os títulos de IgG podem ser muito baixos (títulos = 1:16).

Observação

Em pacientes imunodeficientes com suspeita de toxoplasmose, além de teste sorológico, recomenda-se fortemente a utilização da tomografia computadorizada para a localização de lesões cerebrais. A realização de biópsia no cérebro, para confirmação da presença do parasito, será recomendada somente em casos duvidosos, com quadro clínico atípico.

EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia da toxoplasmose está muito estudada e relativamente bem esclarecida, atualmente. Sabe-se que tanto os gatos domésticos, como os selvagens (ocelotes, jaguar, jaguatirica etc.) são os únicos animais que podem realizam o ciclo sexuado, eliminando após a primoinfecção milhões de oocistos imaturos nas fezes. Além disso, o carnivorismo (ingestão de carne contendo taquizoítos ou bradizoítos) e a disseminação de oocistos na água, alimentos por insetos etc. interferem na ampla distribuição desse protozoário. Os seguintes pontos são destacados:

- É encontrada em quase todos os países, nos mais variados climas e condições sociais, com porcentagem de positividade variável de acordo com a população pesquisada. Na década de 90, a prevalência sorológica nos países da Europa Central (Áustria, Bélgica, França, Alemanha e Suíça) variou de 37% a 58% em mulheres em idade reprodutiva. Comparativamente, a prevalência em mulheres nos países da América Latina (Argentina, Brasil, Cuba, Jamaica e Venezuela) foi maior (51% a 72%). Prevalências menores foram verificadas no Sudeste Asiático, China e Coréia (4% a 39%) e em mulheres de países escandinavos (11% a 28%). Em inquéritos sorológicos registrados no passado, nas diversas regiões do Brasil, como Região Amazônica, Alto Xingu, Baixo e Médio São Francisco, Rio de Janeiro e São Paulo, os índices de positividade variaram de 37% a 91%. Prevalências registradas recentemente em dois inquéritos realizados em grupo de gestantes de Porto Alegre (RS) apresentaram índices de positividade de cerca de 60% e 74,5% (2003), ao passo que em inquérito realizado em pacientes com problemas oculares, houve soropositividade em cerca de 83%, na zona rural do Paraná (1999).
- Estudos recentes de epidemiologia molecular por PCR-RFLP têm evidenciado que existem duas linhagens clonais do *T. gondii*, uma compreendendo cepas que são virulentas para camundongos (cepas do tipo I) e outra compreendendo cepas pouco virulentas para camundongos (cepas dos tipos II e III).
- Praticamente todos os mamíferos e aves são suscetíveis, tendo sido assinalados no Brasil os seguintes índices de infecção: 19% em gatos de diferentes idades, 23% em suínos, 32% em bovinos, 35% em ovinos, 20% em eqüinos e 40% a 56% em caprinos.
- Os gatos têm importância fundamental na toxoplasmose. Quando a doença ocorre em gatos jovens não-imunes (primoinfecção), pode haver a produção de cerca de 100 milhões de oocistos eliminados nas fezes.

O maior surto mundial de toxoplasmose devido à contaminação hídrica por oocistos de *T. gondii* eliminados por um gato jovem com toxoplasmose ocorreu entre novembro de 2001 e janeiro de 2002, no Município de Santa Isabel do Ivaí (Paraná). De uma população de cerca de 9.000 habitantes, 462 pessoas apresentaram soropositividade sugestiva para anticorpo IgM, significando infecção aguda. O estudo epidemiológico detectou como fonte de infecção o reservatório d'água que abastece parte da cidade, contaminada por oocistos de *T. gondii*. O estudo realizado com 156 pessoas apresentando sintomas da doença demonstrou que os principais sinais clínicos foram: cefaléia, febre, cansaço, mialgia, adenomegalia (cervical, axilar, inguinal), perda de apetite. Sete casos de gestantes apresentaram seis filhos infectados, um com anomalia congênita grave e um com aborto espontâneo. Foram observadas alterações oftalmológicas em 8% dos casos examinados (Funasa, 2002).

- Não se conhece nenhum artrópode transmissor, mas moscas e baratas podem, eventualmente, veicular alguns oocistos nas patas.
- Animais silvestres também têm apresentado soropositividade para toxoplasmose: 75% em felídeos, 64% em marsupiais, 63% em primatas, 61% em roedores (Manaus, AM, 1980); 5% em marsupiais (Botucatu, SP).
- A transmissão para os seres humanos parece ocorrer principalmente por três vias:

1) Ingestão de oocistos presentes na água, alimentos, solo, areia, jardins, latas de lixo ou qualquer lugar contaminado com fezes de gato ou cujos oocistos foram disseminados por artrópodes etc. Os oocistos maduros têm grande importância epidemiológica, pois já foi comprovado que podem permanecer viáveis no solo úmido sombreado, durante 12 a 18 meses. Os oocistos podem permanecer viáveis a 4ºC por até 54 meses, a –10ºC por 106 dias, mas morrem após um a dois minutos a 55-60ºC.

2) Ingestão de cistos presentes em carnes de aves, suínos, ovinos, caprinos ou bovinos, quando servidas cruas ou malcozidas. Os cistos em carcaças ou carne moída permanecem viáveis a 4ºC por mais de três meses, sobrevivem no congelador (-1 a -8ºC) mais de uma semana, mas morrem a temperatura de 67ºC.

3) Transplacentária por taquizoítos durante a fase aguda ou, mais raramente, pela reativação da infecção nas mulheres grávidas.

PROFILAXIA

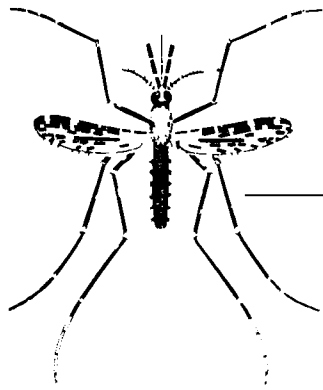
"Vivendo o homem num mar de toxoplasma" torna-se difícil a aplicação de medidas profiláticas, porém com base na epidemiologia, podem ser inferidos alguns procedimentos:

- Não se alimentar de carne crua ou malcozida de qualquer animal ou leite cru.
- Controlar a população de gatos nas cidades e em fazendas.
- Os criadores de gatos devem manter os animais dentro de casa e alimentá-los com carne cozida ou seca, ou com ração de boa qualidade.
- Incinerar todas as fezes dos gatos.
- Proteger as caixas de areia para evitar que os gatos defequem nesse local.
- Recomenda-se o exame pré-natal para toxoplasmose em todas as gestantes, com ou sem histórico de enfartamento ganglionar ou aborto.
- Tratamento com espiramicina das grávidas em fase aguda (IgM ou IgA positivas).
- Desenvolvimento de vacinas: vacinas com subunidades do parasito, adequadas para combater a toxoplasmose nos seres humanos têm sido desenvolvidas, porém sem nenhum resultado preventivo concreto até o momento.

TRATAMENTO

Ainda não existe um medicamento eficaz contra a toxoplasmose, na fase crônica da infecção. As drogas utilizadas atuam contra taquizoítos, mas não contra os cistos. Como a maioria das pessoas com sorologia positiva não apresenta a doença, e pelo fato de as drogas empregadas serem tóxicas em usos prolongados, recomenda-se o tratamento apenas dos casos agudos, da toxoplasmose ocular e dos indivíduos imunodeficientes com toxoplasmose de qualquer tipo ou fase.

Os medicamentos usados são:

- Associação de pirimetamina (Daraprim) com a sulfadiazina ou a sulfadoxina (Fansidar). Esta última associação é a mais usada, mas como a pirimetamina em dosagens prolongadas torna-se tóxica, recomenda-se adicionar ácido fólico ou levedo de cerveja à dieta do paciente.
- Toxoplasmose ocular: sabe-se que a lesão da retina pode se disseminar ou ampliar após o rompimento dos cistos ali presentes, provocando uma reação inflamatória que poderá agravar a uveíte instalada. Desta forma, a terapêutica é baseada principalmente na administração de um antiinflamatório (Meticorten) e antiparasitários. As associações mais usadas são: a) Cloridrato de clindamicina, sulfadiazina e meticorten (alcança 93% de cura, porém a clindamicina altera profundamente a flora intestinal causando colites). b) Pirimetamina (Daraprim), sulfadiazina e meticorten (alcança 85% de cura, sendo a associação mais usada, exceto durante a gravidez, pois a pirimetamina é teratogênica). c) Espiramicina, sulfadiazina e meticorten (alcança 65% de cura), sendo usada quando não se pode usar as associações anteriores. d) Azitromicina apresenta um bom resultado sem causar efeitos colaterais, uma alternativa para aqueles que não toleram terapêutica convencional.
- Encefalite em aidéticos: associação de pirimetamina e sulfadiazina ou pirimetamina e clindamicina. Esta última associação parece ser uma alternativa aceitável em pacientes que não toleram a primeira associação. A reativação de infecções latentes pode ser prevenida com o uso profilático de Trimetoprim e suldametoxazol.

Sarcocystis, Isospora e *Cryptosporidium* 19

José Divino Lima

Vários membros do filo Apicomplexa, além do *Toxoplasma* e *Plasmodium*, são de interesse para a Parasitologia Humana. A classificação desse filo (ver Capítulo 5), citando os gêneros de interesse, é a seguinte:

SARCOCYSTIS

O gênero *Sarcocystis* (Lankester, 1882) era conhecido, até alguns anos atrás, somente pelos seus cistos polizóicos intramusculares. Estudos morfológicos com microscopia eletrônica e biológicos, sobre o ciclo de várias espécies, revelaram aspectos até então desconhecidos dos membros desse grupo, com conseqüente reformulação de vários conceitos taxonômicos e biológicos. Entre as principais alterações de sistemática, a mais importante foi a caracterização desse grupo como coccídios e sua inclusão no filo Apicomplexa.

Esse gênero compreende protozoários obrigatoriamente heteroxenos com multiplicação assexuada no hospedeiro intermediário (presa). Neste, a última geração de merontes (sarcocistos), localizada nos músculos, origina bradizoítos, que são formas infectantes para o hospedeiro definitivo (predador), onde evoluem diretamente para gametas no intestino. Outra característica do gênero é que a esporogonia dos oocistos ocorre no intestino do hospedeiro definitivo que saem esporulados com as fezes.

Nesse gênero se encontram duas espécies que parasitam o homem: *S. hominis* (Railliet & Lucet, 1891), (Dubey, 1976) e *S. suihominis* (Tadros & Laarman, 1976), (Heydorn, 1977) e numerosas outras que ocorrem em animais silvestres e domésticos. O *S. lindemanni* (Rivolta, 1878), considerado como espécie típica do homem, representa na realidade sete tipos morfológicos, cada um pertencendo a uma ou várias espécies diferentes que se assemelham àquelas que ocorrem em animais, principalmente primatas.

MORFOLOGIA

Dependendo da fase evolutiva, as formas encontradas são as seguintes:

Merontes (esquizontes): presentes no endotélio dos vasos sangüíneos do hospedeiro intermediário. A sua formação ocorre através de reprodução múltipla por merogonia e quando maduro origina os merozoítos. Dependendo da espécie, pode haver mais de uma geração merogônica. Os merontes medem em média 7 x 3µm.

Sarcocistos (cisto): presentes nos músculos e, ocasionalmente, em outros tecidos do hospedeiro intermediário. É formado a partir de merozoítos que dão origem aos metrócitos (células jovens), que por sua vez originam os bradizoítos. Eles podem, às vezes, ser vistos a olho nu e medem cerca de 720 x 240µm.

Bradizoítos: presentes dentre dos sarcocistos e possuem forma alongada semelhante a uma banana, medindo cerca de 15 x 5µm. É a forma infectante para o hospedeiro definitivo.

Oocistos: presentes nas fezes do homem (hospedeiro definitivo) com cerca de 20 x 15µm. É eliminado esporulado, contendo dois esporocistos e cada um destes apresentando quatro esporozoítos. A parede do oocisto é muito frágil, freqüentemente se rompendo durante o trajeto intestinal e saindo apenas os esporocistos junto com as fezes, os quais medem cerca de 15 x 9µm. É a forma infectante para o hospedeiro intermediário (Fig. 19.1).

BIOLOGIA

O ciclo biológico do gênero *Sarcocystis* é heteroxeno obrigatório, envolvendo uma relação presa-predador.

O homem é o hospedeiro definitivo do *S. hominis* e do *S. suihominis*, cujos hospedeiros intermediários (presas) são, respectivamente, os bovinos e suínos. O ciclo biológico do *S. suihominis*, descrito a seguir, será utilizado como exemplo.

Os suínos se infectam ao ingerir oocistos esporulados ou esporocistos que são eliminados com as fezes do homem. Os esporozoítos são liberados no intestino delgado, atravessam a parede intestinal e penetram em células endoteliais de veias do fígado, onde evoluem para merontes primários. Estes, quando maduros, liberam merozoítos que penetram em células endoteliais de veias de qualquer órgão para dar origem aos merontes secundários. Os merozoítos

secundários são liberados e penetram em células musculares para formar a terceira geração de merontes ou sarcocistos. O homem se infecta ao ingerir sarcocistos maduros contendo bradizoítos. Estes, no intestino delgado, dão origem diretamente a gametas. Há fecundação do macrogameta pelo microgameta formando-se oocisto que esporula na própria parede intestinal. Os oocistos esporulados ou esporocistos são eliminados nas fezes. Essas formas são infectantes para os suínos mas não para o homem (Figs. 19.1 e 19.2).

Fig. 19.1 — *Oocistos de: A)* Isospora belli; *B)* Sarcocystis hominis *(segundo Smyth, 1965).*

PATOGENIA

A sarcocistose ou sarcosporidiose não é, aparentemente, uma doença muito freqüente ou bem conhecida no homem.

Estudos experimentais com *S. suihominis* em voluntários humanos puderam evidenciar a presença de diarréia, náusea, vômitos, distúrbios circulatórios, calafrios e sudorese, como sintomas mais comuns. Essas alterações aparecem seis a 24 horas após a ingestão de carne de porco infectada. Os sintomas desapareciam, na maioria dos casos, entre 12 e 24 horas e em alguns duravam por 36 a 48 horas.

Infecções com *S. hominis* são, aparentemente, subclínicas e autolimitantes. Vários distúrbios gastrintestinais, incluindo diarréia, náusea, dor abdominal, anorexia e cólicas, também têm sido descritos em pacientes infectados por esta espécie.

EPIDEMIOLOGIA

O gênero *Sarcocystis* é cosmopolita, tendo sido descrito na maioria dos países do mundo. A prevalência das espécies que ocorrem no homem não é bem conhecida, talvez devido aos métodos de diagnóstico empregados na rotina de exame de fezes ou à falta de interesse ou conhecimento sobre o parasito.

Fig. 19.2 — *Ciclo biológico de* Sarcocystis hominis e S. suihominis, *notando-se que o homem é o hospedeiro definitivo e o bovino e o suíno são os respectivos hospedeiros intermediários.*

A prevalência é alta nos hospedeiros intermediários (bovinos e suínos), podendo, às vezes, atingir mais de 60% em algumas áreas. Estudo realizado em São Paulo, em 2001, revelou que 100% das 50 amostras de quibe cru provenientes de 25 restaurantes árabes estavam positivas para *Sarcocystis*, sendo 94% por *S. hominis*. Entre sete voluntários humanos que ingeriram dessas amostras, seis excretaram oocistos nas fezes e dois apresentaram diarréia. O período prepatente dessa infecção experimental variou de dez a 14 dias e o período patente de cinco a 12 dias.

Além dos humanos, outros primatas, incluindo o chimpanzé (*Chipanze troglodytes*) e o rhesus (*Macaca mulata*) são experimentalmente susceptíveis ao *S. suihominis*.

A prevalência da sarcocistose intestinal no homem varia com os hábitos alimentares da população. A doença parece ser mais comum na Europa, atingindo índices de 2% na França, 1,6% a 7,3% na Alemanha e 10,4% na Polônia. No Brasil, a freqüência do *Sarcocystis*, determinada através de exames de fezes, é baixa, em geral menos de 1%, mas em um estudo esta prevalência atingiu 3,7% em 10.475 amostras de fezes humanas examinadas.

DIAGNÓSTICO

É feito pelo encontro de oocistos esporulados ou esporocistos, em exames de fezes. Os métodos de concentração, como a flutuação centrífuga com solução açucarada de Sheather e o método de Kato-Katz, são os mais indicados (ver Capítulo 56).

TRATAMENTO

O tratamento específico é de valor relativo porque os agentes terapêuticos têm ação limitada sobre as formas dos coccídios.

PROFILAXIA

Não ingerir carne de bovinos ou suínos crua ou malcozidas.

Uso de privadas ou fossas para evitar contaminação do meio ambiente por fezes humanas e conseqüente infecção dos bovinos e suínos.

ISOSPORA

O gênero *Isospora* Schneider, 1881, já é conhecido há muito tempo como parasito do homem. A *I. hominis*, por suas características morfológicas e biológicas, se encontra atualmente classificada como um membro do gênero *Sarcocystis*.

Os membros do gênero *Isospora* são coccídios que apresentam oocistos com dois esporocistos e com quatro esporozoítos dentro de cada um. São geralmente homoxenos (monoxenos) e apresentam ciclo evolutivo típico de coccídio, com multiplicação assexuada (merogonia) e sexuada (gametogonia) que termina com a formação de oocistos nas células do intestino do hospedeiro. Algumas espécies desse gênero podem utilizar hospedeiros paratênicos ou mesmo intermediários em seu ciclo evolutivo.

Nesse gênero, duas espécies têm sido encontradas parasitando o homem: *I. belli* (Woodcock, 1915), Wenyon, 1923 e *I. natalensis* Elsdon — Dew, 1953.

A *I. belli* é a espécie mais freqüente e tem sido assinalada em vários países. No Brasil, tem sido encontrada em vários estados com prevalências variáveis. Em um estudo realizado em Ribeirão Preto, SP, em 2001, envolvendo 1.833 pacientes portadores de vírus HIV, sintomáticos e assintomáticos para AIDS, 81 (4,4%) eram positivos para *I. belli*. Os oocistos ovais, com extremidades afuniladas, medindo cerca de 30 x 12μm, são eliminados nas fezes sem esporular. O processo de esporulação ocorre no meio ambiente, entre um e três dias, dependendo das condições climáticas, para se tornarem infectantes (Fig. 19.2).

A *I. natalensis* foi descrita na África do Sul, possui oocistos subesféricos com cerca de 27,5 x 22,5μm e ainda não foi assinalada no Brasil.

A isosporose humana é mais freqüente em regiões quentes onde as condições de higiene são precárias. O homem se infecta através da ingestão de oocistos esporulados com a água e alimentos. Os esporozoítos liberados dos oocistos invadem o intestino delgado, provavelmente o íleo, onde ocorre a evolução do parasito até a formação de oocistos. Cistos unizóicos (unizoítos), dentro de grandes vacúolos, têm sido encontrados em material de biópsia intestinal, mas não se sabe se são parte do ciclo da *I. belli* ou de outra espécie de *Isospora*.

A patogenia da isosporose envolve alterações na mucosa do intestino delgado, que resultam na síndrome da má absorção. Microscopicamente, as lesões são caracterizadas por destruição das células epiteliais e conseqüente atrofia das vilosidades, hiperplasia das criptas e infiltração de células plasmáticas, linfócitos e leucócitos polimorfonucleares. Em pacientes com AIDS a *I. belli*, além do intestino delgado, tem sido encontrada na vesícula biliar onde pode causar quadros agudos e crônicos de difícil tratamento.

Em geral, as infecções humanas são benignas, e os pacientes se curam espontaneamente. Quadros clínicos graves da doença, às vezes fatais, têm sido assinalados na literatura. Os sintomas relatados incluem febre, diarréia, cólicas abdominais, esteatorréia, vômitos, desidratação, perda de peso, astenia e emagrecimento. A presença de eosinofilia é freqüente nos casos de isosporose.

A doença é mais grave em crianças e indivíduos com algum tipo de imunodeficiência. Em pessoas imunodeprimidas, a isosporose se caracteriza por diarréia aquosa crônica de longa duração (vários meses), causa desidratação, acentuada perda de peso e, freqüentemente, requer hospitalização. As manifestações clínicas são mais freqüentes em determinadas regiões geográficas. No Haiti, por exemplo, a isosporose pode atingir até 15% dos pacientes com a síndrome da imunode-ficiência adquirida, enquanto nos EUA não ultrapassa 0,2% em pacientes com a mesma doença.

O diagnóstico da isosporose é feito pelo encontro de oocistos não-esporulados nas fezes. Os processos de concentração são os métodos mais indicados porque, freqüentemente, poucos oocistos estão presentes nas fezes.

O tratamento é feito utilizando-se sulfametoxazol-trimetoprim. Outros medicamentos têm sido empregados com bons resultados e incluem o metronidazol, sulfadiazina-pirimetamina e sulfadoxina-pirimetamina.

O uso de privadas ou fossas para evitar contaminação do meio ambiente por fezes humanas e a higiene pessoal,

principalmente nos grupos de alto risco como indivíduos imunodeficientes, são as medidas profiláticas mais importantes.

CRYPTOSPORIDIUM

O gênero *Cryptosporidium* foi criado em 1907, por Tyzzer, para designar um pequeno coccídio encontrado nas glândulas gástricas de camundongos, que recebeu o nome específico de *C. muris*. Posteriormente, em 1911, o mesmo autor encontrou outra espécie, menor do que a primeira, localizada no intestino delgado de camundongo, e a descreveu como *C. parvum*. Outras espécies foram descritas de vários animais e do homem, mas estudos sobre a biologia morfologia e a baixa especificidade que este coccídio apresenta com relação aos hospedeiros levaram à maioria dos pesquisadores a considerá-las como sinônimas de *C. muris* e *C. parvum*. Nos últimos anos este conceito sofreu modificações devido ao emprego da biologia molecular no estudo desses parasitos e algumas das espécies antes consideradas sinônimas passaram a ser consideradas como válidas e outras foram descritas. A utilização de técnicas moleculares permitiu distinguir diferenças na estrutura de alguns componentes dos esporozoítos dentro dos oocistos, como enzimas e ácidos nucléicos, que possibilitaram a separação de vários genótipos de *C. parvum*, espécie mais patogênica e com maior freqüência nas infecções humanas. As diferenças genotípicas, aliadas à especificidade de hospedeiro, características biológicas e morfológicas levaram vários pesquisadores a considerar alguns desses genótipos, parasitos de diferentes hospedeiros, como espécies válidas e distintas de *C. parvum*. Em 2002, com base neste conceito o genótipo humano de *C. parvum* foi considerado uma nova espécie descrita como *C. hominis*. Embora o genótipo humano (*C. hominis*) e o bovino sejam os mais freqüentes nas infecções humanas, outras espécies ou genótipos, parasitos de diferentes animais, têm sido incriminados, com menos freqüência, como agentes da criptosporidiose humana.

MORFOLOGIA

O *Cryptosporidium* se desenvolve, preferencialmente, nas microvilosidades de células epiteliais do trato gastrintestinal, mas pode se localizar em outras partes, como parênquima pulmonar, vesícula biliar, dutos pancreáticos, esôfago e faringe. Ele parasita a parte externa do citoplasma da célula e dá a impressão de se localizar fora dela; esta localização é designada, por vários autores, como intracelular extracitoplasmática (Fig. 19.3). O parasito apresenta diferentes formas estruturais que podem ser encontradas nos tecidos (formas endógenas), nas fezes e no meio ambiente (oocistos).

Os oocistos do *Cryptosporidium* são pequenos, esféricos ou ovóides (cerca de 5,0 x 4,5µm para *C. parvum*, e 7,4 x 5,6 para *C. muris*), e contêm quatro esporozoítos livres no seu interior quando eliminados nas fezes. (Fig. 19.4).

BIOLOGIA

O ciclo biológico é monoxênico, típico dos coccídios, e inclui um processo de multiplicação assexuada (merogonia) com ocorrência de duas gerações de merontes e outro de

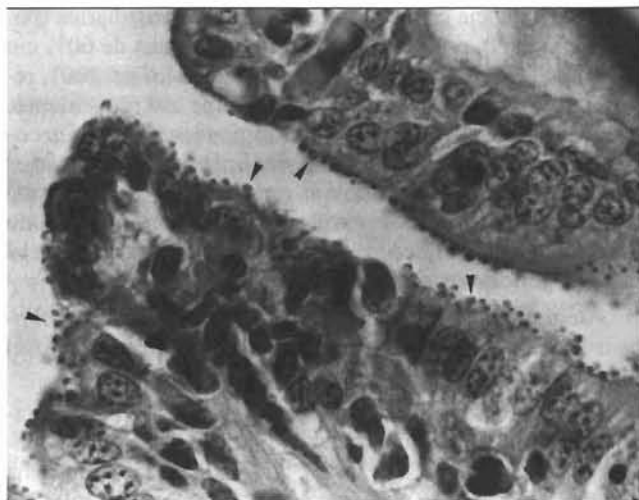



Fig. 19.3 — Cryptosporidium parvum *em células epiteliais do intestino delgado de bezerro. (Foto gentilmente cedida pelo Prof. José Roberto Carneiro, IPTESP, Univ. Fed. Goiás.) (1.000X.)*

multiplicação sexuada (gametogonia) com formação de macrogametas e microgametas que, após a fecundação, resultam na formação de oocistos. Dois tipos de oocistos são formados: um de parede espessa, que é excretado para o meio externo com as fezes, e um de parede delgada, que se rompe no intestino delgado e — acredita-se — é responsável pelos casos de auto-infecção. Os oocistos esporulam no interior do hospedeiro e já são infectantes quando eliminados para o meio ambiente. A duração do ciclo biológico é curta e, segundo estudos realizados em várias espécies de animais, varia, em média, de dois a sete dias (Fig. 19.5).

TRANSMISSÃO

A infecção humana ocorre por meio da ingestão ou inalação de oocistos ou pela auto-infecção. A transmissão da criptosporidiose é feita pelas seguintes vias:

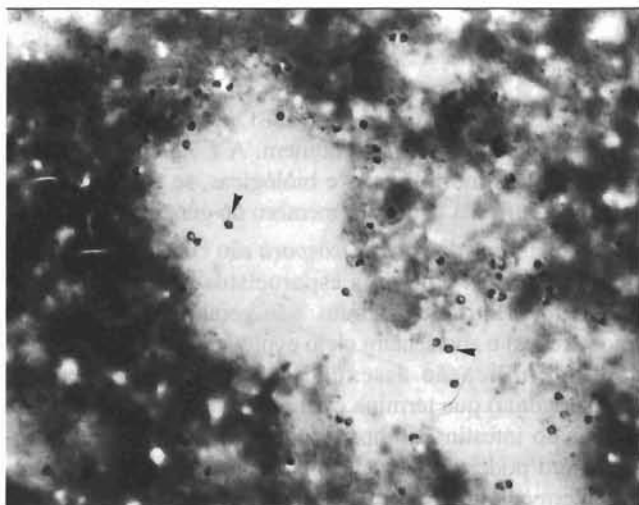



Fig. 19.4 — *Oocistos de* Cryptosporidium parvum *em esfregaço fecal de bezerro. (Foto gentilmente cedida pelo Prof. José Roberto Carneiro, IPTESP, Univ. Fed. Goiás.) (1.000X.)*

* pessoa a pessoa: observada em ambientes com alta densidade populacional, como em creches e hospitais, e através do contato direto e indireto, possivelmente incluindo atividades sexuais;
* animal a pessoa: ocorre como conseqüência do contato direto de pessoas com animais que se encontram eliminando oocistos;
* pela água de bebida ou de recreação contaminada com oocistos;
* por alimentos contaminados com oocistos.

A contaminação do meio ambiente com fezes humanas ou de animais infectados pode atingir alimentos e fontes de água usadas para consumo (poços artesianos, cisternas, reservatórios e redes de distribuição), para recreação (piscinas, represas) ou para irrigação e processamento de alimentos (frutas e verduras) que resulta em surtos de criptosporidiose, assinalados em diferentes países.

A dose infectante para uma pessoa imunocompetente soronegativa é variável e foi estimada em voluntários huma-

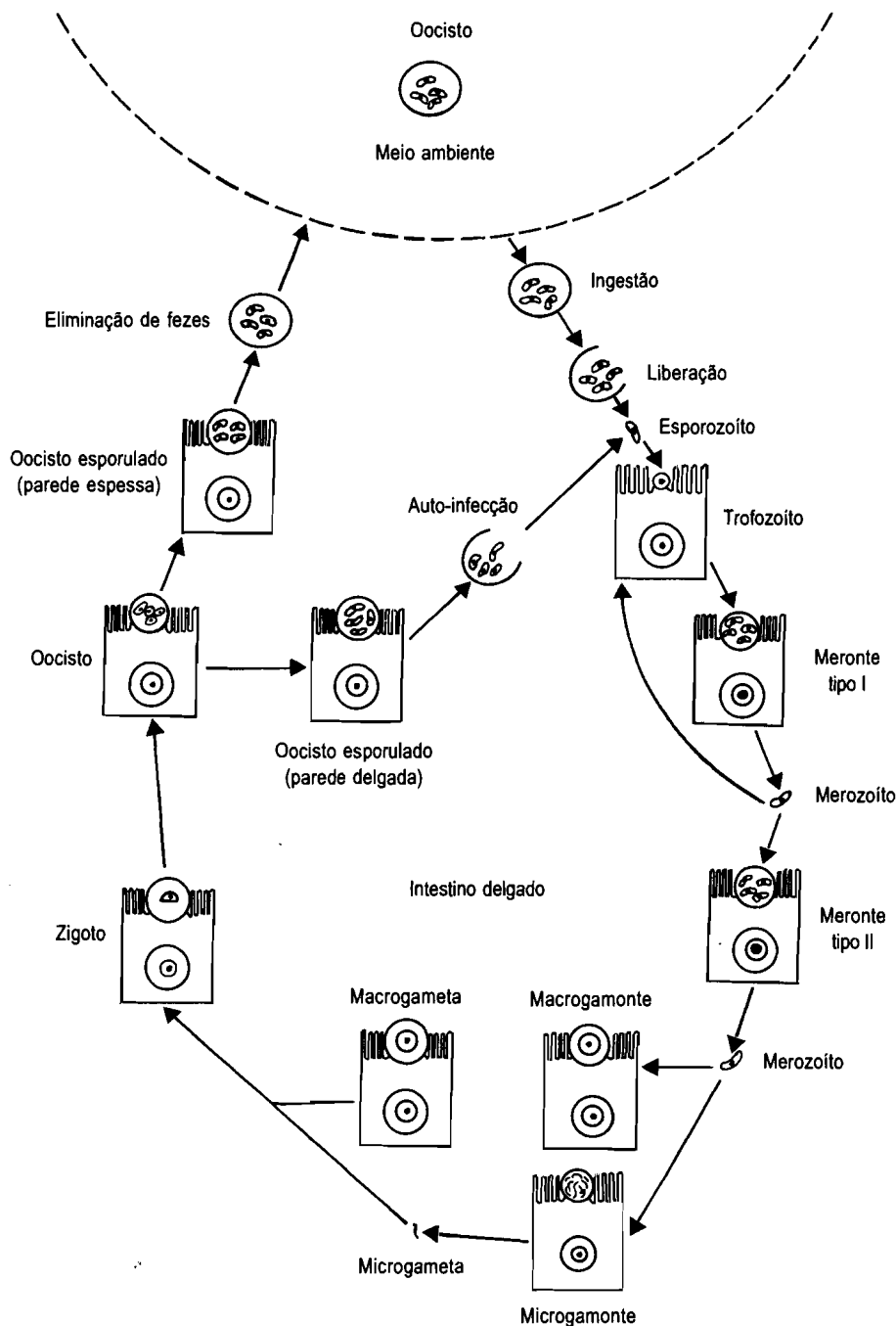



Fig. 19.5 — *Ciclo biológico do* Cryptosporidium parvum.

nos em cerca de 90 oocistos e, dependendo da amostra de *Cryptosporidium*, pode variar de nove a 1.042 oocistos.

PATOGENIA E SINTOMAS

A criptosporidiose, assinalada no homem a partir de 1976, foi durante algum tempo considerada como doença que ocorria apenas em indivíduos com algum tipo de imunodeficiência. Entretanto, nos últimos anos têm sido observado que é uma doença relativamente freqüente em pessoas imunocompetentes.

A patogenia e o quadro clínico da criptosporidiose são influenciados por vários fatores que incluem, entre eles, a idade, a competência imunológica do indivíduo infectado e a associação com outros patógenos. As alterações provocadas pelo parasitismo do *Cryptosporidium* nas células epiteliais da mucosa gastrintestinal interferem nos processos digestivos e resultam na síndrome da má absorção.

Em indivíduos imunocompetentes, a doença se caracteriza por diarréia aquosa (três a dez evacuações diárias, representando um a três litros por dia) com duração de um a 30 dias (média de 12 a 14 dias), anorexia, dor abdominal, náusea, flatulência, febre e dor de cabeça. O quadro clínico é, geralmente, benigno e autolimitante, com duração média de dez dias.

Em crianças, os sintomas são mais graves e podem ser acompanhados de vômitos e desidratação. A grande freqüência de oocistos em fezes de crianças imunocompetentes com diarréia tem levado vários autores a considerar o *Cryptosporidium* como um importante agente patogênico envolvido na patogenia da diarréia infantil.

Em indivíduos imunodeficientes, os sintomas são crônicos, caracterizando-se por vários meses de diarréia aquosa (três a seis litros por dia em média) refratária a qualquer medicação antimicrobiana e acentuada perda de peso. Ocorrem desequilíbrio eletrolítico, má absorção, emagrecimento acentuado e mortalidade elevada, principalmente em indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida.

Outras manifestações clínicas e alterações, como colite, apendicite aguda, dilatação do duto hepático e pneumopatias, têm sido atribuídas ou associadas à criptosporidiose. O *Cryptosporidium* é considerado como um dos responsáveis pela diarréia de verão e pela diarréia dos viajantes em várias partes do mundo.

EPIDEMIOLOGIA

A criptosporidiose tem sido assinalada com grande freqüência em todas as partes do mundo, sendo por isso considerada a zoonose emergente mais importante da atualidade. A doença é cosmopolita, e oocistos do parasito têm sido detectados em fezes de indivíduos imunocompetentes e imunodeficientes em todas as regiões estudadas.

Os oocistos são estruturas pequenas, leves e imóveis que se dispersam no meio ambiente através do ar, de insetos, do vestuário e das fezes do homem e dos animais, contaminando a água e os alimentos. Em condições adequadas de umidade e temperatura moderada permanecem viáveis e infectantes no ambiente por várias semanas. Resistem à ação da maioria dos desinfetantes usuais nas concentrações normalmente empregadas. São destruídos pela dessecção, pela água oxigenada, pela amônia a 5%, pelo formol a 10% e pelo aquecimento a 65°C durante 30 minutos.

A prevalência da doença é variável e depende de muitos fatores que interferem na sua ocorrência, destacando-se entre eles a idade, os hábitos e os costumes das populações, a época do ano, a área geográfica, a densidade populacional, o estado nutricional da população e o estado de imunocompetência dos indivíduos.

Estudos realizados em mais de 100 regiões geográficas de, pelo menos, 40 países, em indivíduos portadores ou não de diarréia, indicam que as regiões mais desenvolvidas apresentam uma prevalência média de 1% a 3%, e que nas menos desenvolvidas os índices variam de 5% a 10%, podendo atingir mais de 15% da população estudada. A prevalência é maior em crianças e, entre elas, na faixa etária entre 6 meses e 3 anos.

No Brasil, vários estudos têm demonstrado uma ampla distribuição do parasito em todas as regiões do país com índices variáveis de prevalência. Os resultados obtidos têm revelado, em algumas ocasiões, prevalência bastante elevada, com índices acima de 20% para crianças com diarréia e para indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da criptosporidiose é feito pela demonstração de oocistos nas fezes, em material de biópsia intestinal ou em material obtido de raspado de mucosa. O exame de fezes é feito após utilização de métodos de concentração (flutuação centrífuga em solução saturada de sacarose ou solução de Sheather ou sedimentação pelo formol-éter) ou emprego de métodos especiais de coloração, como, por exemplo, Ziehl-Neelsen modificado, Kinyoun modificado, safranina-azul-de-metileno, carbol-fucsina com dimetilsulfóxido, Giemsa ou auramina e suas associações. (Ver esses métodos no Capítulo 56).

O diagnóstico pode, ainda, ser feito pela pesquisa de anticorpos circulantes, utilizando técnicas sorológicas como testes de anticorpos policlonais fluorescentes, reação de imunofluorescência indireta, ELISA, imunofluorescência com anticorpos monoclonais, hemaglutinação passiva reversa e imunocromatografia qualitativa em fase sólida.

Técnicas moleculares que incluem vários métodos da reação em cadeia de polimerase (PCR) oferecem alternativas ao diagnóstico convencional do *Cryptosporidium* em amostras de material clínico e do meio ambiente.

TRATAMENTO

O tratamento da criptosporidiose é essencialmente sintomático e visa aliviar os efeitos da diarréia e desidratação. Em indivíduos imunocompetentes geralmente ocorre cura espontânea.

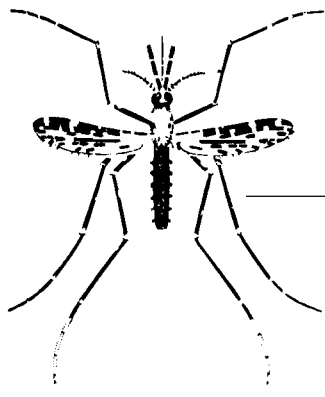
A maioria das drogas testadas não apresenta eficácia específica comprovada e consistente contra a criptosporidiose. Em indivíduos imunodeficientes portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) o tratamento anti-retroviral específico para o HIV foi responsável por uma redução de 90% na incidência da criptosporidiose nos EUA. Estudos recentes têm demonstrado que a nitazoxanida

possui eficácia comprovada no tratamento da criptosporidiose em crianças e adultos imunocompetentes. Estudos preliminares mostraram que a droga poderia também ser utilizada para o tratamento de pacientes com AIDS e criptosporidiose. A nitazoxanida é a primeira droga a ser liberada para o tratamento da criptosporidiose nos EUA.

PROFILAXIA

A profilaxia e o controle da doença são feitos pela adoção de medidas que previnam ou evitem a contaminação do meio ambiente, água e alimentos com oocistos do parasito e o contato de pessoas suscetíveis com fontes de infecção. Devem ser utilizadas fossas ou privadas, com proteção dos reservatórios de água para evitar a contaminação com fezes.

Cuidados especiais de higiene pessoal e com o vestuário, utensílios e instrumentos devem ser adotados pelos indivíduos dos grupos de risco cujas atividades os colocam em contato com material contaminado, pessoas doentes ou animais infectados. As medidas de higiene devem ser rigorosas em ambientes especiais, como creches e hospitais, onde ocorre uma alta densidade de indivíduos suscetíveis.

As pessoas dos grupos de alto risco, representadas por portadores de diferentes tipos de imunodeficiências, devem evitar contato com animais e adotar rigorosa higiene pessoal.

Balantidium coli

David Pereira Neves

INTRODUÇÃO

O filo ciliophora apresenta grande número de espécies de importância na ecologia do aparelho digestivo de ruminantes e eqüídeos. Nesses animais, várias espécies existentes no rúmen e no intestino grosso funcionam como simbiontes. Uma espécie existente no intestino grosso de suínos — o *Balantidium coli* (Malmsten, 1857) — em algumas situações pode parasitar os humanos. Existe alguma diversidade de opiniões sobre a patogenicidade desse protozoário nos humanos; entretanto, como é o único ciliado que pode ser encontrado na nossa espécie, merece ser estudado. Durante algum tempo foi muito discutida a pluralidade de espécies de *Balantidium*, tendo sido descritas duas espécies, *B. coli* e *B. suis*, ambas de suínos, mas diferentes pelos aspectos dos núcleos e do tamanho externo. Foi verificado posteriormente que todos dois eram uma única espécie — *B. coli*, com diferenças morfológicas devido ao momento reprodutivo do protozoário: as formas menores estavam se preparando para a conjugação e as maiores eram trofozoítos ativos.

O *B. coli* já foi encontrado nos seguintes hospedeiros: porco, humanos, chimpanzé, vários macacos (*Rhesus, Cynomolgi* etc.), e raramente em cão, rato e cobaias, sendo os macacos os mais atingidos depois dos suínos.

MORFOLOGIA

Conforme veremos na Fig. 20.1, esse protozoário apresenta duas formas básicas: o *trofozoíto* e o *cisto*. O trofozoíto mede cerca de 60 a 100μm de comprimento por 50 a 80μm de largura. Apresenta o corpo todo recoberto de cílios. Na sua extremidade anterior possui uma fenda em direção ao *citóstoma*; próximo à extremidade posterior apresenta um *citopígio*. Internamente, apresenta várias organelas, vacúolos digestivos e dois núcleos: o *macro* e o *micronúcleo*.

O cisto é mais ou menos esférico, medindo cerca de 40 a 60μm de diâmetro. Sua parede é lisa e, internamente, notamos o macronúcleo.

BIOLOGIA

O *B. coli* vive usualmente na luz do intestino grosso de seu hospedeiro, parecendo não ser capaz de penetrar em mucosas intestinais intactas. Entretanto, pode ser um invasor secundário, isto é, desde que a mucosa esteja lesada, é capaz de aí penetrar e reproduzir-se mesmo em úlceras profundas. Os cistos são vistos em fezes formadas, principalmente de suínos, que são seus hospedeiros habituais.

Ciclo Biológico. É do tipo monoxênico, apresentando dois tipos de reprodução: assexuada e sexuada.

A reprodução assexuada é feita por divisão binária, ocorrendo a bipartição no sentido transversal do protozoário. A reprodução sexuada é do tipo conjugação, através do qual dois organismos se unem temporariamente pelo citóstoma (continuando a mover-se normalmente), para promover trocas genéticas. O macronúcleo degenera e desintegra-se no citoplasma de cada protozoário. O micronúcleo cresce e sofre divisão por meiose, que por sua vez é seguida de mitose; os micronúcleos em seguida migram e tomam sua posição citoplasmática em cada um dos protozoários envolvi-

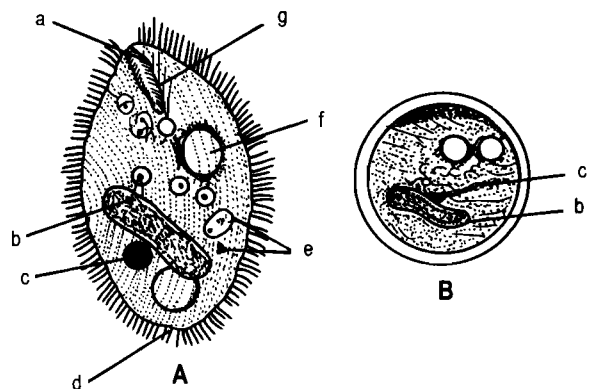



Fig. 20.1 — Balantidium coli. *A) trofozoíto; B) cisto; a) citóstoma; b) macronúcleo; c) micronúcleo; d) citopígio; e) vacúolos digestivos; f) vacúolos contráteis; g) citofaringe (segundo Smyth, 1965).*

dos. Segue-se a separação dos indivíduos, com a formação de novos macronúcleos. Os protozoários assim reorganizados podem sofrer ou não novo processo de divisão binária transversal e, posteriormente, formar cistos resistentes. Assim sendo, a reprodução assexuada tem como principal função a manutenção e ampliação da colônia do protozoário e a reprodução sexuada por conjugação tem importância nas trocas genéticas e na formação de cistos para a disseminação da espécie.

Transmissão. Através da ingestão de cistos que contaminam alimentos, água ou mesmo as mãos. Quando existe infecção humana, quase sempre essa ocorreu a partir de cistos (e mesmo de trofozoítos) provenientes de fezes suínas, que contaminaram as mãos ou os alimentos humanos.

PATOGENIA

O *B. coli* é normalmente um protozoário comensal da luz do intestino de suínos, onde alimenta-se de amido, bactérias etc. Parece que sozinho não é capaz de penetrar em mucosas intactas. Na espécie humana, quando há alguma lesão na mucosa do colo e do ceco, há possibilidade de invasão secundária da mesma pelo *Balantidium*. Como é capaz de produzir hialuronidase, pode aumentar a lesão inicial, provocando necroses localizadas e úlceras. Essas lesões e a sintomatologia são muito semelhantes às que ocorrem na amebíase. O paciente, nessa situação, apresenta diarréia, meteorismo, dor abdominal, anorexia, fraqueza e, às vezes, febre.

DIAGNÓSTICO

Clínico. Difícil de ser feito, em vista dfa semelhança da sintomatologia com a colite amebiana.

Laboratorial. Exame de fezes pelos métodos usuais, para a evidenciação de cistos (raros nos homens e, quando vistos, são encontrados em fezes formadas) ou de trofozoítos (encontrados em fezes diarréicas). Algumas vezes, há a necessidade de se fazer cultura das fezes, para evidenciação das formas. Os meios de cultura usados são: soro de cavalo ou então meio de Pavlova (ver parte técnica no final deste livro).

EPIDEMIOLOGIA

A distribuição geográfica da balantidiose é mundial, pois é a mesma da dos suínos. Assim, a maioria dos casos humanos está entre os tratadores, criadores, comerciantes e abatedores de suínos. O porco, portanto, é a fonte natural das infecções humanas.

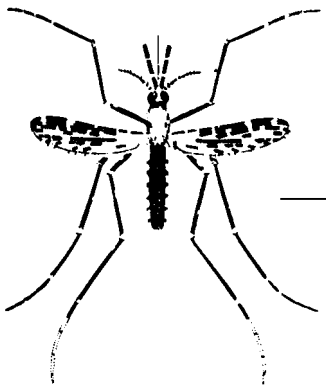
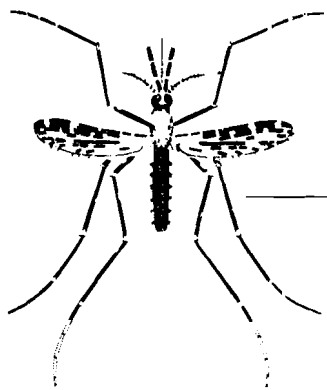
Apesar da transmissão poder ocorrer pelos trofozoítos, esse mecanismo é menos freqüente, pois essa forma resiste pouco tempo (10 dias a 22°C) no meio externo, enquanto o cisto resiste mais (cerca de cinco semanas em fezes úmidas).

PROFILAXIA

Tem como base três fatos principais:

- higiene individual dos vários profissionais que têm de trabalhar com suínos;
- engenharia sanitária, a fim de impedir que excrementos de suínos alcancem os abastecimentos de água de uso humano;
- criação de suínos em boas condições sanitárias, impedindo que suas fezes sejam disseminadas; se possível, devem ser amontoadas, para que a fermentação produzida mate os cistos aí presentes.

TRATAMENTO

Somente a adoção de dieta láctea, por alguns dias, é suficiente para eliminar o *Balantidium* do organismo humano (isto porque esses protozoários alimentam-se de amido). Entretanto, em alguns casos recomenda-se o uso de drogas: metronidazol (Flagil) ou tetraciclinas.

Helmintos 3

Helmintos

21

*Hélio Martins de Araújo Costa**
(in memoriam)

Os helmintos constituem um grupo muito numeroso de animais, incluindo espécies de vida livre e de vida parasitária. Apresentam os parasitos distribuídos nos filos *Platyhelminthes*, *Nematoda* e *Acanthocephala (Tabela 21.1)*. Alguns Gordiáceos, representantes do filo *Nematomorpha* e conhecidos como "crina de cavalo", parasitos essencialmente de invertebrados, podem ocasionalmente causar parasitismo passageiro no ser humano sem graves conseqüências.

As ocorrências de helmintos no homem são muito comuns. A exemplo: cerca de 20% da população humana do mundo está parasitada por ancilostomídeos, o que equivale a mais de 1 bilhão de pessoas. A situação é equivalente em relação ao *Ascaris lumbricoides*. Estas infecções, em geral, resultam, para o hospedeiro, em danos que se manifestam de formas variadas.

No Brasil, a situação não é diferente, justificando lembrar a antológica figura do "Jeca Tatu", criada por Monteiro Lobato. "O jeca não é assim, está assim."

FILO PLATYHELMINTES

Os Platyhelminthes (gr. *Platy* = chato) são os representantes mais inferiores dos helmintos, os quais se caracterizam por apresentarem simetria bilateral, uma extremidade anterior com órgãos sensitivos e de fixação e uma extremidade posterior; pela ausência do exo ou endoesqueleto; são achatados dorsoventralmente, sem celoma, com ou sem tubo digestivo, sem ânus, sem aparelho respiratório, sistema excretor tipo protonefrídico, com tecido conjuntivo enchendo os espaços entre os órgãos. Podem ser de vida livre, ecto ou endoparasitos. Seus representantes estão distribuídos, segundo estudos mais recentes, em três (Turbellaria, Trematoda, Cestoda) ou quatro classes (Turbellaria, Monogenea, Trematoda, Cestoda). Apesar dos avanços em sistemática molecular ainda não é consenso entre os pesquisadores. Assim, adotamos ainda a classificação dos *Platyhelminthes* com divisão em três classes por ser a mais difundida.

* Capítulo atualizado pelos Professores Alan Lane de Melo e Marcos Pezzi Guimarães.

CLASSE TREMATODA

São ecto ou endoparasitos. Os adultos não possuem epiderme e cílios externos; corpo não-segmentado e recoberto por uma cutícula; com uma ou mais ventosas; presença de tubo digestivo; ânus geralmente ausente; hermafroditas ou não; evolução simples ou com hospedeiro intermediário.

Habitualmente são achatados dorsoventralmente, às vezes recurvados, com face ventral côncava, de contorno oval ou alongado; outras vezes parecem volumosos, com extremidade posterior alongada e a anterior afilada e truncada, ou globulosos e recurvados dorsoventralmente. A forma típica é a de folha (Fig. 21.1).

A classe Trematoda compreende ainda três grandes grupos de parasitos: Aspidogastrea, Monogenea e Digenea, das quais interessa-nos a última por conter representantes que afetam o homem.

Os trematódeos digenéticos possuem órgãos de fixação comumente representados pelas ventosa oral e acetábulo (ou ventosa ventral). O corpo é revestido por uma cutícula, de natureza acelular, possivelmente resultante de células mesenquimais. Pode se apresentar lisa ou com espinhos, escamas ou cerdas, recobrindo o corpo ao todo ou em parte.

Logo abaixo da cutícula encontramos fina camada muscular. Abaixo da camada muscular, e enchendo todo o espaço interno, encontramos o mesênquina ou parênquima. Neste encontram-se os sistemas digestivo, reprodutor, excretor e nervoso.

O sistema nervoso central é representado por dois gânglios cerebrais interligados por comissuras, um pouco acima ou atrás da faringe. Do cérebro partem três pares de nervos-tronco que se dirigem para a frente e três pares dirigidos posteriormente.

São pobres em órgãos dos sentidos. Terminações bulbosas com emissão de cerdas podem ser encontradas, sobretudo no nível das ventosas.

O sistema digestivo é simples, com abertura bucal situada anteriormente ou na face ventral, em alguns casos segui-

dos de pré-faringe, faringe e esôfago que se bifurca e origina os cecos intestinais.

O sistema excretor é representado por dois tubos protonefridiais, um em cada lado, dirigidos posteriormente; fundem-se na porção terminal, originando uma vesícula excretora que se abre para o meio exterior através do poro excretor. A célula em flama é a unidade excretora e varia em número, conforme a espécie.

Os trematódeos não possuem propriamente um sistema circulatório, contudo, em alguns deles (Paramphistomidae, Cyclocoelidae) podem ser observados ductos mesenquimais.

Nos Digenea, podem ocorrer espécies hermafroditas (monóicas) e espécies com sexos separados (dióicas). Apresentam usualmente dois testículos (mas podem ser numerosos), com canais eferentes, os quais se ligam para formar o canal deferente; este, já dentro da bolsa do cirro (quando presente), forma a vesícula seminal e, em continuação, se diferencia em canal ejaculador, envolvido pelas glândulas prostáticas, e, finalmente, formando o cirros ou pênis, que se abre para o meio exterior pelo poro genital masculino, no átrio genital.

O aparelho genital feminino é constituído por um ovário, do qual parte o oviduto que se comunica com o oótipo, no percurso recebendo o viteloduto e o canal de Laurer, que se comunica com o exterior pelo gonoporo; o oótipo é envolvido pelas glândulas de Mehlis ou glândulas da casca e se continua originando o útero, geralmente com alças, na parte final, onde se diferencia em metratermo, que se abre no átrio genital pelo poro genital feminino. As glândulas vitelogênicas são freqüentemente constituídas por numerosos folículos situados nos campos laterais do trematódeo.

A autofertilização pode ocorrer nos trematódeos, contudo a fertilização cruzada parece ser o processo habitual.

Poucos trematódeos são vivíparos, prevalecendo as espécies ovíparas. O número de ovos depositados varia consideravelmente com a espécie. Alguns, como *Fasciola hepatica*, depositam milhares de ovos.

Nos Digenea, o ovo é geralmente oval e de coloração clara ou marrom — escura, com opérculo em uma das extremidades. Em algumas espécies, o ovo, ao ser eliminado, já contém uma larva (miracídio) desenvolvida, como em *Schisto-soma*; em outras, o ovo é eliminado não-embrionado (*Fasciola, Eurytrema*) e o miracídio é formado após a eliminação do ovo para o meio exterior. O miracídio necessita alcançar um molusco para dar continuidade ao ciclo e pode fazê-lo de dois modos: nos casos em que o miracídio é liberado na água (*Schistosoma, Fasciola*) ele penetra ativamente em um molusco aquático (*Biomphalaria*, *Lymnaea*) ou quando o miracídio permanece dentro do ovo (*Eurytrema, Platynosomum*), há necessidade de o ovo ser ingerido por um molusco de hábito terrestre (*Bradybaena, Subulina*) para dar continuidade ao ciclo. Os moluscos são os primeiros hospedeiros intermediários. A evolução no hospedeiro intermediário pode passar pelas fases de esporocisto, rédia, cercária, mesocercária e metacercária. A formação de metacercária algumas vezes exige um segundo hospedeiro intermediário. Quando a forma infectante é a cercária, a infecção do hospedeiro definitivo se dá pela penetração na pele ou em mucosa (*Schistosoma*); quando a forma infectante é a metacercária, a infecção do hospedeiro definitivo se dá pela ingestão (*Fasciola*).

As cercárias ou metacercárias, resultantes de um único ovo, são numerosas, com isto aumentando a possibilidade da infecção do hospedeiro definitivo, no qual se completa o desenvolvimento e ocorre a formação de novos ovos.

CLASSE CESTODA

São endoparasitos desprovidos de epiderme, de cavidade geral e de sistema digestivo; os órgãos de fixação estão localizados na extremidade anterior. O corpo é, em geral, alongado e construído por segmentos; algumas vezes lembram trematódeos (Fig. 21.2).

Um cestódeo típico apresenta-se com três regiões distintas: a mais anterior constituída pelo escólice, no qual se encontram os órgãos de fixação; a segunda porção, o colo ou o pescoço, suporta o escólice, e é o elemento de ligação com a terceira região, que é o estróbilo, nitidamente segmentado nas formas polizóicas.

Esta classe compreende duas subclasses: Cestodaria e Eucestoda, esta última com várias ordens, das quais interessam-nos Pseudophyllidea e Cyclophyllidea, por incluírem espécies que parasitam o homem.

À semelhança dos trematódeos, os cestódeos são recobertos por uma cutícula, a qual repousa diretamente sobre o mesênquima, que nos Taeniidae é rico em corpúsculos calcários (carbonato de cálcio). O sistema nervoso é, basicamente, constituído por gânglios na base do escólice e ner-

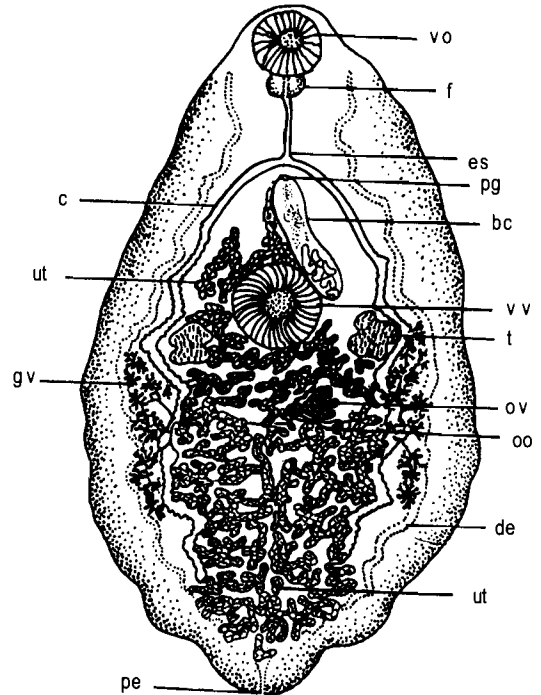



Fig. 21.1 — *Morfologia de um Trematoda típico: Eurytrema coelomaticum parasito de ductos pancreáticos de ruminantes. Vo-ventosa oral; f-faringe; es-esôfago; c-ceco; pg-poro genital; bc-bolsa de cirros; vv-ventosa ventral; t-testículo; ov-ovário; oo-oótipo (onde ocorre a fecundação) circundado pelas glândulas de Mehlis (cuja secreção entra na formação da casca do ovo); de-ducto excretor; ut-útero (cheio de ovos); pe-poro excretor; gv-glândulas vitelogênicas; ut-útero (cheio de ovos).*

vos laterais, interligados por comissuras. Não há órgãos sensoriais especiais. O sistema excretor é protonefridial, com células flama. Canais excretores percorrem lateralmente o corpo do cestódeo e se interligam na parte posterior da proglote, no último segmento, formando a vesícula excretora e o poro excretor. São, geralmente, hermafroditas. No Cyclophyllidea ocorre protandria, isto é, os órgãos genitais masculinos se desenvolvem antes dos órgãos genitais femininos. Nos Pseudophyllidea, em geral, os órgãos genitais masculinos e femininos desenvolvem-se concomitantemente.

Na maioria dos cestódeos há um conjunto de órgãos genitais masculinos e femininos por segmento (*Taenia, Hymenolepis*). Mas em muitos outros ocorrem dois conjuntos de órgãos genitais masculinos e femininos, por segmento (Fig. 21.3).

O aparelho genital masculino pode apresentar dois ou mais testículos, às vezes algumas dezenas, com canais eferentes que se unem e formam o canal deferente, o qual pode se dilatar e formar uma vesícula seminal antes de alcançar a bolsa do cirro ou dentro dela; em seguida, se diferenciando em canal ejaculador, com glândulas prostáticas; o segmento final é o cirro ou pênis, que pode ser dotado de espinhos. O aparelho genital masculino, em alguns cestódeos, abre-se para o exterior através do poro genital masculino em uma das bordas laterais (Cyclophyllidea); em muitos outros cestódeos, o poro genital é encontrado na face ventral (Pseudophyllidea).

Os órgãos femininos compõem-se de: ovário, freqüentemente com dois lobos interligados medianamente; o oviduto origina-se no ovário e atinge o oótipo; em torno deste estão as glândulas de Mehlis (glândulas da casca); o útero tem origem no oótipo e pode exteriorizar-se num poro uterino (Pseudophyllidea) ou terminar em fundo-de-saco (Cyclophyllidea). As glândulas vitelogênicas podem situar-se abaixo do ovário, como nos *Himenolepididae* e *Taeniidae* ou externamente aos testículos (ou em mistura com eles), como nos Pseudophyllidea. A vagina liga o poro genital feminino ao oviduto, antes formando o receptáculo seminal.

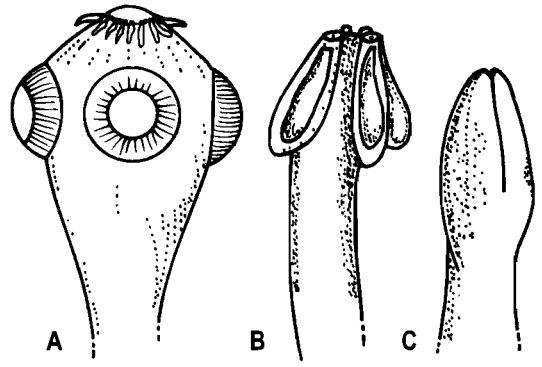



Fig. 21.2 — *Alguns tipos de escóleces de Cestoda. A) Cyclophyllidea — com quatro ventosas, rostro e acúleos* (T. solium); *B) Tetraphyllidea — com quatro botrídias* (Tetrarhyncha, *parasito de peixes*); *C) Pseudophyllidea — com dois pseudobotrídias* (Diphyllobothrium latum) *(segundo Pessoa, 1977).*

Nos cestódeos dotados de gonoporos, os ovos são produzidos, completam seu desenvolvimento e são eliminados para o meio exterior, regularmente; nos cestódeos desprovidos de gonoporo, os ovos serão eliminados para o exterior com ruptura do proglote.

Pode ocorrer autofertilização da proglote, com espermatozóides e óvulos produzidos pelos órgãos genitais do segmento; outras vezes pode ocorrer fertilização de um segmento por espermatozóides produzidos em outros segmentos do mesmo cestódeo ou fertilização entre cestódeos diferentes.

A forma do ovo é variável. Em Pseudophyllidea é ovóide ou elíptico, com ou sem opérculo; em algumas espécies,

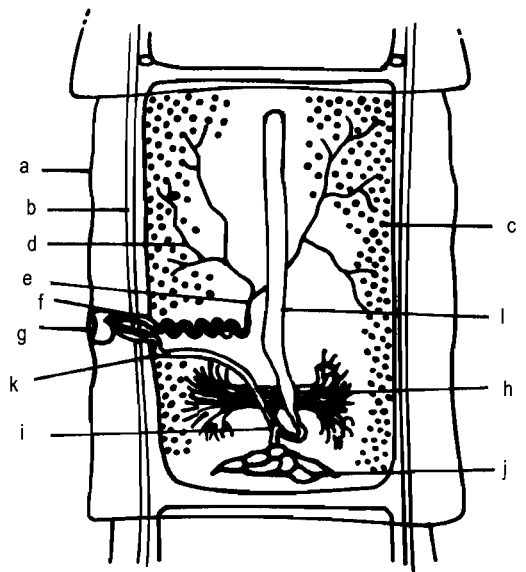



Fig. 21.3 — *Morfologia de Cestoda: A)* Hymenolepsis diminuta *(parasito habitual do íleo de ratos) mostrando ventosas e um rudimento de rostro inerme (órgão apical) (J. Parasitol 59:667, 1973). B) Uma proglote: a) cutícula; b) vaso excretor; c) testículos; d) canal eferente; e) canal deferente; f) bolsa do cirros; g) atrium genital; h) ovário; i) oótipo; j) glândulas vitelogênicas; k) vagina; l) útero.*

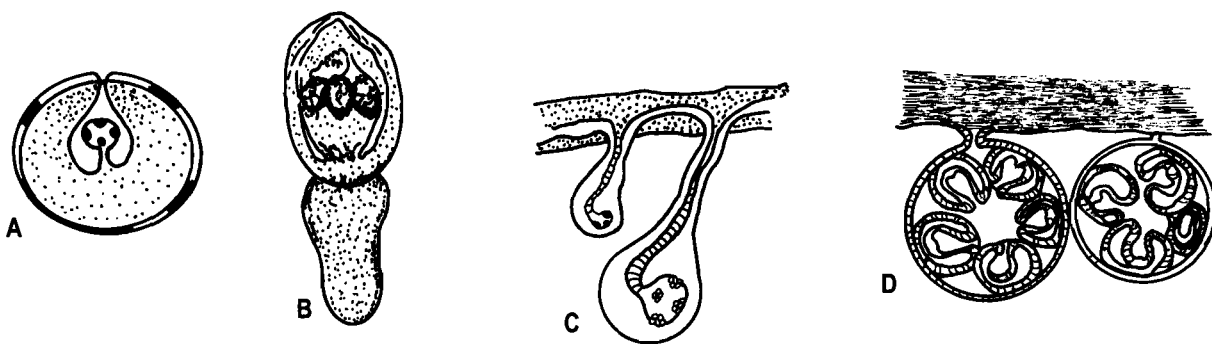



Fig. 21.4 — *Tipos de larvas de Cestoda (Cyclophyllidea). A) Cisticerco: um escólex, dentro de uma vesícula medindo cerca de 5mm, cheia de líquido; B) cisticercóide: um escólex, com vesícula pequena, medindo cerca de 1mm; C) cenuro; vários escólices originados dentro de vesículas proligeras, presas à membrana prolígera, no interior de uma vesícula volumosa: 5cm de diâmetro.*

o embrião é guarnecido por um embrióforo ciliado e é conhecido por "coracídio", o qual, após liberado, nada na água e é ingerido pelo hospedeiro intermediário, um crustáceo copépode, no interior do qual a larva se liberta do embrióforo, migrando para a cavidade geral do crustáceo, onde se desenvolve, tornando-se larva "procercóide". O segundo hospedeiro intermediário, que pode ser um peixe, ingere o crustáceo; a larva "procercóide" é liberada no intestino do peixe e migra para os músculos, onde se desenvolve para larva "pleurocercóide" ou *sparganum.* O hospedeiro definitivo infecta-se pela ingestão de formas infectantes contidas em tecidos musculares de peixes, crus, mal cozidos ou mal passados.

Nos Cyclophyllidea, onde estão incluídas as espécies mais importantes para a Parasitologia humana, o ovo contém uma oncosfera armada com três pares de ganchos e o ciclo só tem continuidade quando o ovo é ingerido pelo hospedeiro intermediário, que pode ser um invertebrado ou um vertebrado. Nas espécies que tem como hospedeiro intermediário um invertebrado, a oncosfera após se libertar do ovo atravessa a parede intestinal caindo na cavidade geral, onde se desenvolve para larva "cisticercóide". Excepcionalmente, em *Rodentolepis* (= *Hymenolepis) nana* pode ocorrer formação de larvas cisticercóides nas vilosidades da parede intestinal do homem, já parasitado por formas adultas, registrando-se, assim, auto-infecção.

Na família Taeniidae as larvas evoluem em vertebrados com a formação de vesículas com abundante líquido, as quais podem assumir quatro formas distintas: ***Cisticerco*** apresentando uma vesícula com líquido, no interior da qual se encontra um único escólice invaginado (*Taenia solium* e *Taenia saginata*); ***Estrobilocerco*** que consiste em um escólice seguido de um falso estróbilo com uma pequena vesícula na extremidade (*Taenia taeniformis*); ***Cenuro***, que é uma grande vesícula de paredes finas e abundante líquido (líquido hidático) com numerosos pequenos escólices invaginados presos (internamente) à membrana germinativa da larva (*Multiceps multiceps*), e **Cisto hidático ou hidátide**, que é uma grande vesícula de paredes firmes e abundante líquido (líquido hidático) com numerosos pequenos escólices e presos a parede interna (membrana germinativa), juntamente com vesículas-filhas, as quais também contêm líquido e escólices invaginados presos às suas membranas. germinativas (*Echinococcus granulosus*). Em todos estes casos, a infecção do hospedeiro definitivo, que é um vertebrado, ocorre por ingestão de formas larvares contidas em tecidos crus ou mal passados (Fig. 21.4).

FILO NEMATODA

Dentro deste grupo são encontrados representantes com os mais diversos tipos de vida e hábitat, desde espécies saprófitas de vida livre aquáticas ou terrestres até parasitos de vegetais e todos os invertebrados e vertebrados. Os avanços recentes em sistemática molecular já permitem agrupar grande parte dos nematóides em duas classes: **Adenophorea** (com as ordens Chromadorida, Dorylaimida, Enoplida, Mermethida, Mononchida, Monhysterida, Trichocephalida e Triplonchida) e **Secernentea** (incluindo as ordens Aphelenchida, Ascaridida, Diplogasterida, Oxyurida, Rhabditida, Rhigonematida, Spirurida, Strongylida e Tylenchida).

São vermes com simetria bilateral, três folhetos germinativos, sem segmentação verdadeira ou probóscide, cilíndricos, alongados, desprovidos de células em flama, cavidade geral sem revestimento epitelial, tamanho variável, de poucos milímetros a dezenas de centímetros, tubo digestivo completo, com abertura anal ou cloacal terminal ou próxima da extremidade posterior; sexos, em geral, separados (dióicos), sendo o macho menor que a fêmea; corpo revestido por cutícula acelular, lisa ou com estriações. Essa cutícula pode apresentar diversas formações: espinhos, cordões, expansões cefálicas, cervicais e caudais. Nos machos, a expansão caudal pode formar a bolsa copuladora. Em alguns nematóides, na face ventral anterior do corpo abrem-se os poros ou células glandulares, constituindo a "faixa bacilar". O pseudoceloma é cheio de líquido celomático, responsável pelo equilíbrio hidrostático, movimentos e envolve os órgãos nele contidos (tubo digestivo e órgãos genitais) (Fig. 21.5).

Não há sistema circulatório, ou sistema vascular. A oxihemoglobina contida no pseudoceloma, contendo substâncias nutritivas e também resíduos metabólicos, é movimentada à custa das contraturas do corpo.

O sistema nervoso consta de um cérebro formado por gânglios nervosos interligados por fibras nervosas, formando um anel em torno do esôfago, do qual partem nervos (geralmente seis) dirigindo-se para frente e para trás. Aflorando à superfície

do corpo aparecem papilas que funcionam como órgãos sensoriais, situadas nas regiões anterior e posterior (Fig. 21.6).

A excreção é feita através do aparelho excretor, que é peculiar nos nematóides. É desprovido de células em flama.

As gônadas em geral são tubulares, contínuas com os ductos reprodutores, ímpar (ou dupla) no macho, par (ou ímpar) na fêmea; O sistema genital masculino é diferenciado em testículo, canal deferente, vesícula seminal e canal ejaculador, abrindo-se na cloaca. Além dos ductos genitais, eles podem apresentar estruturas acessórias: espículos, tubérculo, télamo e bolsa copuladora. O aparelho genital feminino é constituído fundamentalmente de ovário, oviduto, útero, vagina e vulva, que podem variar em forma, disposição e número. Entre o útero e a vagina pode-se distinguir uma estrutura denominada ovojector, dotado de esfíncter para regular a passagem dos ovos.

A reprodução e o processo de atingir os hospedeiros são bastante diversificados nos nematóides. Em geral, são dióicos — sexos separados (*Ancylostoma, Ascaris* etc.), mas existem hermafroditas, como em rabditídeos, nos quais ocorre a protandria (a mesma gônada produz primeiro espermatozóides e depois óvulos — singemia); a partogênese também é vista em *Heterodera* (nematóides terrestres) e *Strongyloides* (parasito humano).

Os espermatozóides fecundam os ovócitos em sua passagem pelo útero, onde se completa a formação do ovo, envolvidos por três membranas. Em alguns nematóides, como *Ascaris* e *Ancylostoma*, o embrião se desenvolve dentro do ovo no meio exterior; em *Strongyloides*, o embrião se desenvolve dentro do ovo ainda no útero da fêmea que elimina larvado. Em filariídeos como a *Wuchereria*, o ovo tem desenvolvimento semelhante, porém a casca é mole (bainha); em *Dirofilaria*, *Onchocerca* e *Mansonella*, a larva libera-se da casca do ovo ainda no útero da fêmea. Deste modo, as fêmeas podem ser ovíparas, ovovíparas ou vivíparas.

No desenvolvimento pós-embrionário, o nematóide passa por cinco estádios e na passagem de um estádio para o outro ocorre uma troca de cutícula. O embrião que se forma dentro do ovo é a larva de primeiro estádio, ou L_1, e para completar o ciclo pode fazê-lo direta ou indiretamente. No ciclo direto (monoxênico) não há necessidade de hospedeiro intermediário e no ciclo indireto (heteroxênico), há necessidade de hospedeiro intermediário.

Alcançado o estádio de larva infectante (geralmente o terceiro), para continuidade do desenvolvimento, há necessidade de infectar o hospedeiro definitivo; passivamente, quando a larva infectante dentro do ovo é ingerida pelo hospedeiro (*Ascaris*, *Enterobius*), ou ativamente, quando a larva

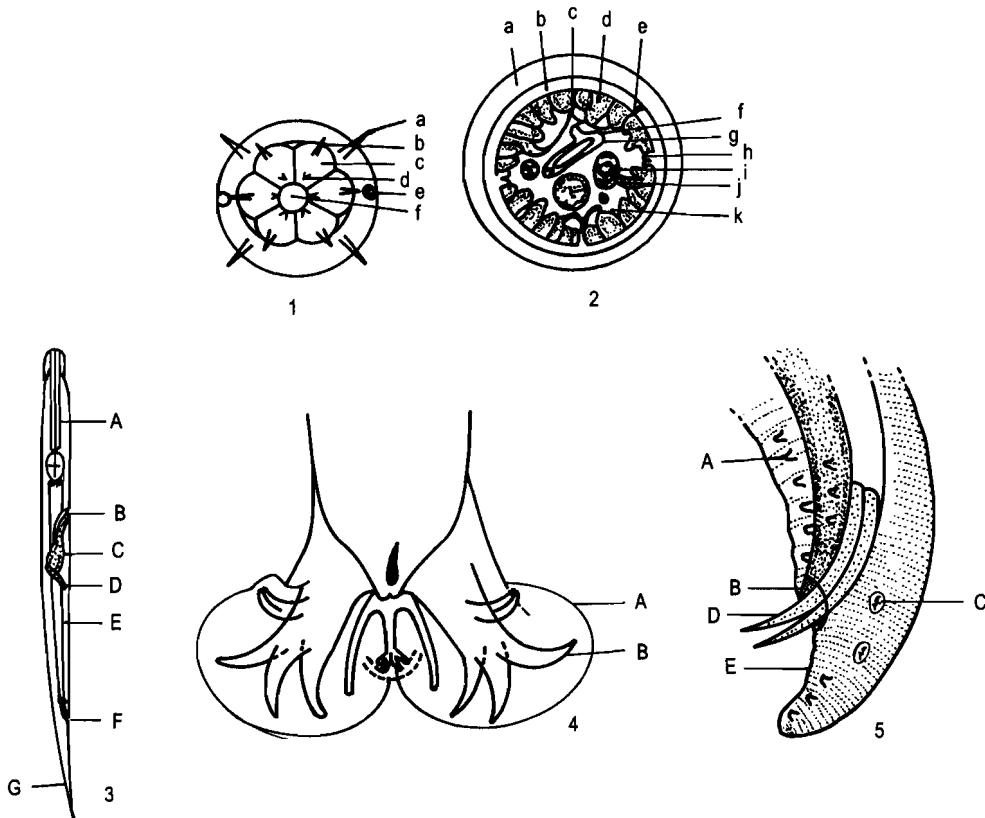



Fig. 21.5 — *Morfologia básica dos Nematoda. 1) Extremidade anterior; a-b) papilas sensoriais; c) lábios; d) papilas labiais; e) ânfides; f) boca. 2) Seção transversal na região mediana do corpo: a) cutícula; b) hipoderma; c) cordão dorsal e nervo dorsal; d) músculos; e) nervo dorso-lateral; f) ovário; g) intestino; h) cordão lateral; nervo lateral e canal excretor; i) útero; j) oviduto; k) pseudoceloma. 3) Fêmea de um Nematoda: A) esôfago; B) vagina; C) útero; D) ovário; E) intestino; F) ânus; G) cauda. 4) Extremidade posterior de um* Strongylidea *macho (bolsa copuladora): A) lobo basal; B) raio bursal. 5) Extremidade posterior de um* Ascaris *macho: A) papila pré-cloacal; B) cloaca (abertura comum aos sistemas digestivos e genital); C) papila ad-cloacal; D) espículo; E) cauda com papilas pós-cloacais.*

infectante penetra na pele ou mucosa (*Ancylostoma*, *Strongyloides*).

Há também a possibilidade de a L_3 de um nematóide ser ingerida por um hospedeiro que não o definitivo e nele encistar, comportando-se este como hospedeiro paratênico.

Em *Wuchereria*, as larvas de primeiro estádio liberadas pelas fêmeas são conhecidas como microfilárias e podem ser encontradas no sangue circulante. Para a continuidade do ciclo há necessidade da interveniência de um hospedeiro invertebrado intermediário hematófago, o qual, ao se alimentar, ingere sangue com microfilárias. Estas, então, evoluem até se tornarem infectantes e se desenvolverão no hospedeiro vertebrado quando o hospedeiro intermediário fizer novo repasto sangüíneo.

FILO ACANTOCEPHALA

São helmintos endoparasitos, pseudocelomados, com simetria bilateral, sem tubo digestivo e apresentando, na extremidade anterior, uma probóscida armada de ganchos.

Apresentam corpo cilíndrico ou ligeiramente comprimido lateralmente. O tamanho é variável, acima de 1,5mm, sendo a maioria das espécies em torno de 25mm.

O corpo é dividido em "presoma" e "tronco". Presoma é composto da probóscida, pescoço, bainha ou receptáculo da probóscida e lemniscos. A bainha ou receptáculos e os lemniscos ficam situados dentro do tronco.

A probóscida varia em forma e tamanho; pode ser globulosa como em *Macracanthorhynchus* ou alongada como em *Moniliformis*. É recoberta de ganchos de número, forma e tamanho variáveis (Fig. 21.7).

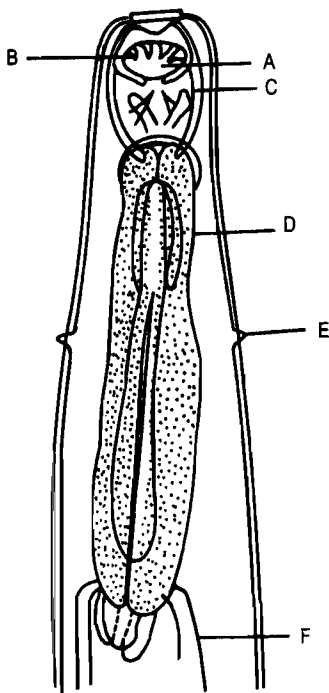



Fig. 21.6 — *Extremidade anterior de* Ancylostoma duodenale*: A) abertura bucal; B) dente; C) cápsula bucal; D) esôfago; E) papila cervical; F) intestino.*

O tronco representa a maior parte do acantocéfalo. Suas paredes limitam o pseudoceloma, dentro do qual distinguem-se os sacos dos ligamentos e os órgãos genitais.

O sistema nervoso consiste num gânglio central que funciona como o cérebro, o qual pode ser visto na porção central posterior da bainha da probóscida, do qual partem nervos.

São dotados de órgãos dos sentidos: uma papila anterior e um par lateral na base da probóscida. Nos machos, as terminações nervosas têm, em suas extremidades, formações bulbosas na bolsa copuladora e no pênis.

Sistema excretor com protenefrídios ocorre somente nos Archiacanthocephala.

Os sexos são separados, sendo os espécimes machos menores que as fêmeas.

O aparelho genital masculino é constituído, em geral, por dois testículos, ductos eferentes, vesícula seminal, ducto espermático comum e cirro ou pênis. Como acessório, entre os testículos e a vesícula seminal, aparecem as glândulas prostáticas; no final do macho nota-se a bolsa copuladora, retrátil.

No aparelho genital feminino encontramos, de fora para dentro, o poro genital feminino, vagina e útero. Em continuação ao útero encontramos a campainha, que é uma peça aberta em sua porção anterior.

Para a reprodução, é necessário que ocorra a cópula. Os ovos eliminados pelo parasito vão para o solo ou para a água e só continuam a evolução após serem ingeridos pelos hospedeiros intermediários onde, ao alcançarem o aparelho digestivo, são liberadas as larvas *acanthor*; essas se transformam em *acanthella* e, depois, em *cystacanth*, que é a forma infectante. A infecção do hospedeiro definitivo ocorre por ingestão do hospedeiro intermediário ou por ingestão do hospedeiro paratênicos (peixes, cobras, rãs, lagartos, aves etc.).

Os acantocéfalos são agrupados em três ordens: Archiacanthocephala, Palaeacanthocephala e Eoacanthocephala. Na primeira ordem encontramos espécies parasitas de aves terrestres e mamíferos, entre elas *Monili-formis moniliformis* e *Macracanthorhynchus hirudinaceus*, que têm sido encontradas parasitando também o homem.

ANNELIDA

Ao filo Annelida pertence um grupo de animais mais evoluídos do que os helmintos, porém distintos destes. Em geral, apresentam corpo alongado, cilíndrico ou achatado dorsoventralmente, segmentado e com simetria bilateral. As espécies desse filo ocorrem em águas doce ou salgada e em solos úmidos, ricos em húmus. Em seguida, descreveremos as três classes importantes:

1) Polichaeta — segmentação nítida, com cabeça apresentando cerdas implantadas em parapódios, freqüentes nas praias marinhas;

2) Oligochaeta — são as minhocas, segmentadas, sem cabeça e sem parapódios, freqüentes em solos úmidos;

3) Hirudinea — sanguessugas, com segmentação inconspícua, sem parapódios ou cerdas, mas com duas ventosas, uma anterior e outra posterior. Vivem em água doce,

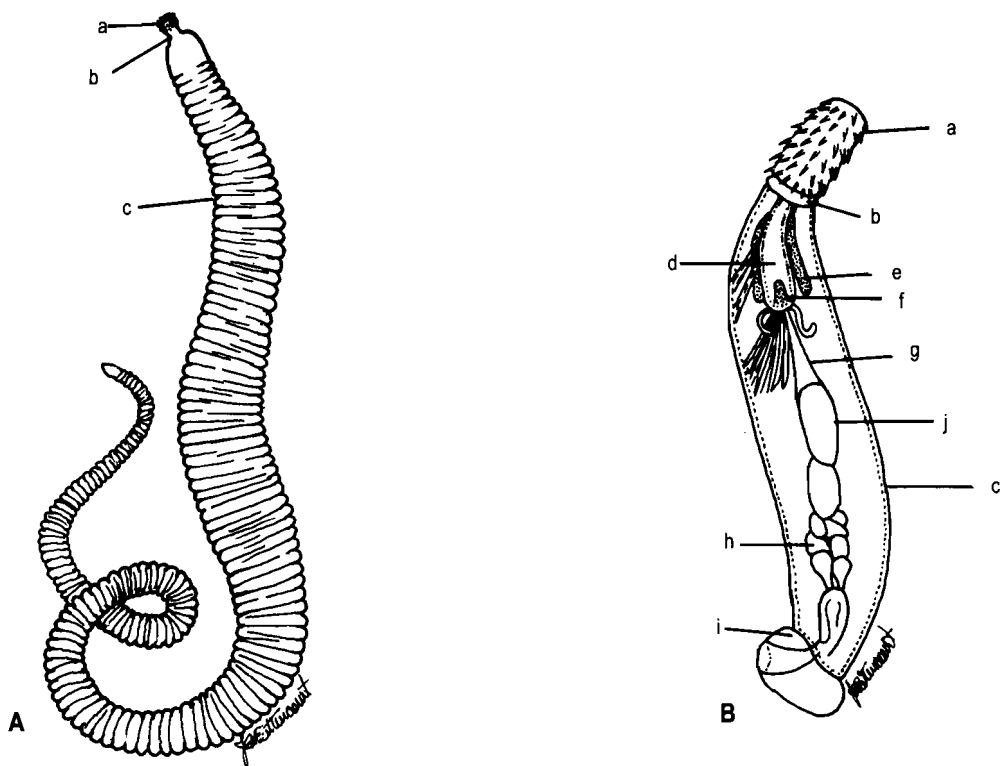
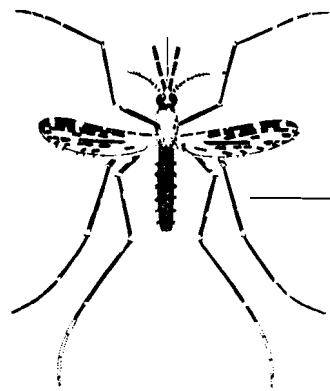



Fig. 21.7 — Acanthocephala: *A) Macracanthorynchus hirudinaceus: a) probóscida; b) colo ou pescoço; c) tronco com falsa segmentação; B) macho: a) probóscida com ganchos; b) colo ou pescoço; c) tronco; d) bainha ou receptáculo da probóscida; e) lemnisco; f) gânglio nervoso (cérebro); g) saco dos ligamentos; h) glândulas prostáticas; i) bolsa copuladora; j) testículo.*

Tabela 21.1
Quadro Sinóptico de Alguns Helmintos que Parasitem Seres Humanos

Filo	*Classe*	*Família*	*Gênero*	*Espécies*
				S. mansoni
	Trematoda	Schistosomatidae	*Schistosoma*	S. japonicum
				S. haematobium
		Fasciolidae	Fasciola	*F. hepatica*
Platyhelminthes			Taenia	*T. solium*
				T. saginata
		Taeniidae		
			Echinococcus	*E. granulosus*
	Cestoda	Hymenolepididae	Hymenolepis	*H. nana*
				H. diminuta
			Ascaris	*A. lumbricoides*
		Ascarididae	Toxocara	*T. canis*
		Oxyuridae	Enterobius	*E. vermicularis*
		Strongyloididae	Strongyloides	*S. stercoralis*
		Ancylostomidae	Ancylostoma	*A. duodenale*
Nematoda	Secernentea		Necator	*A. braziliense*
				N. americanus
		Trichuridae	Trichuris	*T. trichiura*
			Wuchereria	*W. bancrofti*
		Onchocercidae	Onchocerca	*O. volvulus*

salgada ou terra. Algumas espécies são ectoparasitos temporários de répteis, anfíbios, peixes e, eventualmente, do homem. Nesse hospedeiro se aderem firmemente aos pés e às pernas (ou mesmo corpo) que estavam dentro d'água, provocando um prurido doloroso. Outras espécies têm importância, pois são predadores de larvas de mosquitos, carecendo, entretanto, de maiores estudos para verificação de seu possível emprego em controle biológico.

Schistosoma mansoni e a Doença

22

Alan Lane de Melo
Paulo Marcos Zech Coelho

INTRODUÇÃO

Na classe *Trematoda* encontramos a família *Schistomatidae*, que apresenta sexos separados e são parasitos de vasos sangüíneos de mamíferos e aves. Essa família é dividida em duas subfamílias: *Bilharzielinae* e *Schistosomatinae*. Na primeira encontramos os vermes sem dimorfismo sexual, que parasitam aves e alguns mamíferos domésticos ou silvestres (patos, gansos, búfalos, bovinos etc.), portanto, sem interesse médico direto. Na segunda, estão incluídos os que apresentam um nítido dimorfismo sexual e com espécies que parasitam o homem e animais.

Foi Bilharz, em 1852, quem descreveu um parasito intravascular durante necropsia um rapaz, para o qual deu o nome de *Distomum haematobium*. Posteriormente, Weinland (1858) denominou o gênero deste helminto de *Schistosoma*, uma vez que o macho apresenta o corpo fendido (*schisto* = fenda; *soma* = corpo), sendo esta designação aceita até hoje. O nome fenda é algo incorreto, uma vez que o sulco é na realidade formado pelas extremidades laterais do macho, que se dobram no sentido ventral.

A denominação da espécie *Schistosoma mansoni* foi dada em 1907, por Sambon. As observações dessse autor, que o levaram a criar uma espécie nova, foram independentemente vistas por Pirajá da Silva, na Bahia, na mesma época, que a denominou *Schistosoma americanum*. Sambon, em Londres, examinando poucas amostras fecais adiantou-se e descreveu a nova espécie, que, entretanto, não foi muito aceita na época. Pirajá da Silva, fazendo numerosos exames de fezes e necrópsias, pôde confirmar que o *Schistosoma* que produzia ovos com esporão lateral vivia nas veias mesentéricas e era realmente uma espécie distinta. Os trabalhos de Pirajá da Silva dirimiram todas as dúvidas, mas a denominação da espécie coube a Sambon.

O ciclo biológico foi descrito inicialmente por Lutz, no Brasil, e por Leiper, no Egito, independentemente.

As espécies do gênero *Schistosoma*, que têm importância epidemiológica em medicina humana, são:

Schistosoma haematobium (Bilhartz, 1852)

Agente de esquistossomose vesical ou hematúria do Egito. É encontrado em grande parte da África (principalmente Egito), do Oriente Próximo e Médio. Os ovos são elipsóides, com esporão terminal; são eliminados pela urina, uma vez que os vermes adultos permanecem nos ramos pélvicos do sistema porta. Os hospedeiros intermediários são moluscos, principalmente do gênero *Bulinus*.

Schistosoma japonicum Katsurada, 1904

Causador da esquistossomose japônica ou moléstia de Katayama. Apresenta distribuição geográfica abrangendo a China, Japão, Ilhas Filipinas e Sudeste Asiático. Os vermes adultos não possuem papilas em seu tegumento e os ovos são subesféricos, com um rudimento de espinho lateral. Os vermes adultos vivem no sistema porta e os ovos são eliminados pelas fezes. Os hospedeiros intermediários são moluscos do gênero *Oncomelania*.

Schistosoma mekongi Voge, Brickner & Bruce, 1978

É uma espécie muito semelhante ao *S. japonicum*, encontrado no vale do rio Mekong, no Camboja, parasitando o sistema porta do homem e de alguns animais (cães, roedores). Existem pequenas diferenças morfológicas e biológicas entre essas duas espécies, cuja principal característica é o caramujo *Neotricula aperta* como hospedeiro intermediário. Muitos autores não aceitam *S. mekongi* como espécie, mas apenas uma variedade local do *S. japonicum*.

Schistosoma intercalatum Fischer, 1934

Agente de uma esquistossomose intestinal, encontrada no interior da África Central. Os vermes adultos localizam-se no sistema porta, os ovos são elipsóides com esporão terminal e eliminados pelas fezes. Os hospedeiros intermediários pertencem ao gênero *Bulinus* e esta espécie tem uma forte ligação filogenética com o *S. haematobium*.

SCHISTOSOMA MANSONI SAMBON, 1907

Agente da esquistossomose intestinal ou moléstia de Pirajá da Silva, ocorrendo na África, Antilhas e América do Sul. Como é a única espécie existente em nosso meio, faremos a seguir um estudo detalhado da mesma.

No Brasil, a doença é popularmente conhecida como "xistose", "barriga-d'água" ou "mal-do-caramujo", atingindo milhões de pessoas, numa das maiores regiões endêmicas dessa doença em todo o globo.

As espécies do gênero *Schistosoma* que afetam o homem chegaram às Américas durante o tráfico de escravos e com os imigrantes orientais e asiáticos (nos quais foram detectados numerosos indivíduos parasitados pelo *S. haematobium* e *S. japonicum*). Entretanto, apenas o *S. mansoni* aqui se fixou, seguramente pelo encontro de bons hospedeiros intermediários e pelas condições ambientais semelhantes às da região de origem.

MORFOLOGIA

A morfologia do *S. mansoni* deve ser estudada nas várias fases que podem ser encontradas em seu ciclo biológico: adulto — macho e fêmea —, ovo, miracídio, esporocisto e cercária (Figs. 22.1 e 22.3).

MACHO

Mede cerca de 1cm. Tem cor esbranquiçada, com tegumento recoberto de minúsculas projeções (tubérculos). Apresenta o corpo dividido em duas porções: anterior, na qual encontramos a ventosa oral e a ventosa ventral (acetábulo), e a posterior (que se inicia logo após a ventosa ventral), onde encontramos o canal ginecóforo; este nada mais é do que dobras das laterais do corpo no sentido longitudinal, para albergar a fêmea e fecundá-la. Em seguida à ventosa oral temos o esôfago, que se bifurca no nível do acetábulo e funde-se depois, formando um ceco único que irá terminar na extremidade posterior. Logo atrás do acetábulo encontramos de sete a nove massas testiculares que se abrem diretamente no canal ginecóforo (o verme não possui órgão copulador e, assim, os espermatozóides passam pelos canais deferentes, que se abrem no poro genital, dentro do canal ginecófor, e aí alcançaram a fêmea, fecundando-a) (Figs. 22.1 e 22.2).

FÊMEA

Mede cerca de 1,5cm. Tem cor mais escura devido ao ceco com sangue semidigerido, com tegumento liso. Na metade anterior, encontramos a ventosa oral e o acetábulo. Seguinte a este temos a vulva, depois o útero (com um ou dois ovos), e o ovário. A metade posterior é preenchida pelas glândulas vitelogênicas (ou vitelinas) e o ceco (Figs. 22.1 e 22.2).

OVO

Mede cerca de 150μm de comprimento por 60 de largura, sem opérculo, com um formato oval, e na parte mais larga apresenta um espículo voltado para trás. O que caracteriza o ovo maduro é a presença de um miracídio formado, visível pela transparência da casca. O ovo maduro é a forma usualmente encontrada nas fezes (Fig. 22.3).

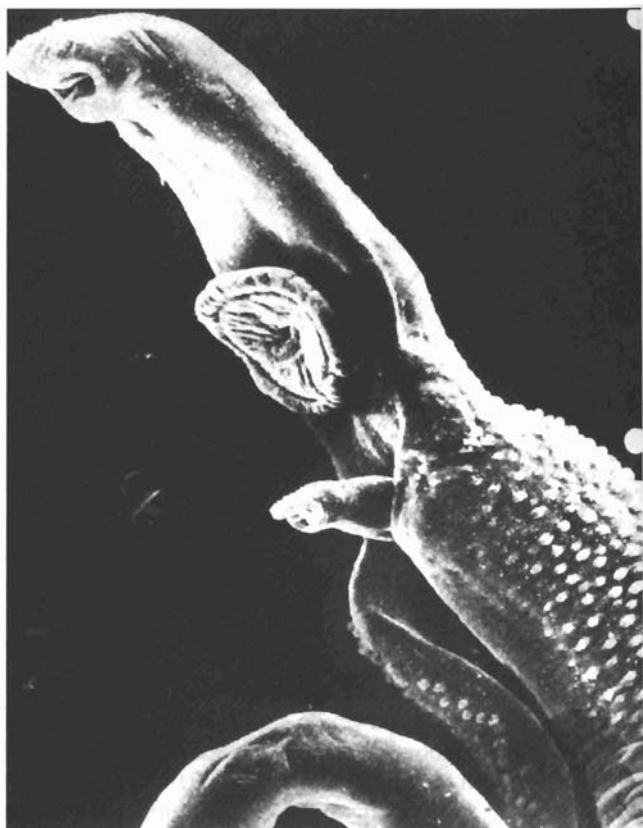



Fig. 22.1 — S. mansoni *em cópula mostrando detalhes do macho — ventosas oral e ventral, aspecto do tegumento recoberto de tubérculos e canal ginecóforo do qual emerge a fêmea (microscopia de varredura).*

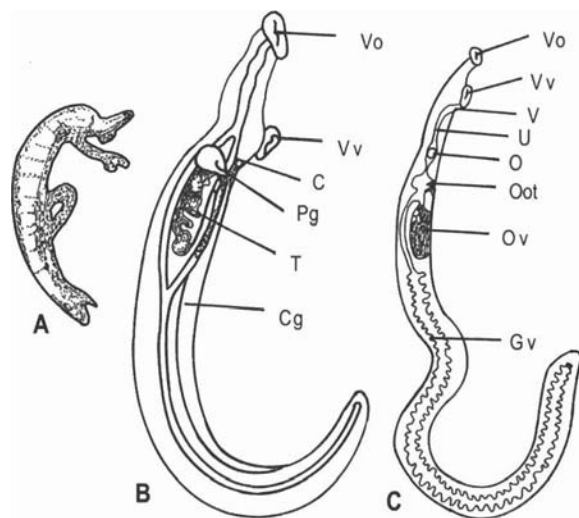



Fig. 22.2 — S. mansoni. *A) casal em cópula; B) macho; C) fêmea. Vo, ventosa oral; Vv, ventosa ventral; C) ceco ramificado; Pg, poro genital; T, testículos; Cg, canal ginecóforo; V, vulva; U, útero, O, ovo; Oot, oótipo; O ovário; Gv, glândulas vitelinas.*

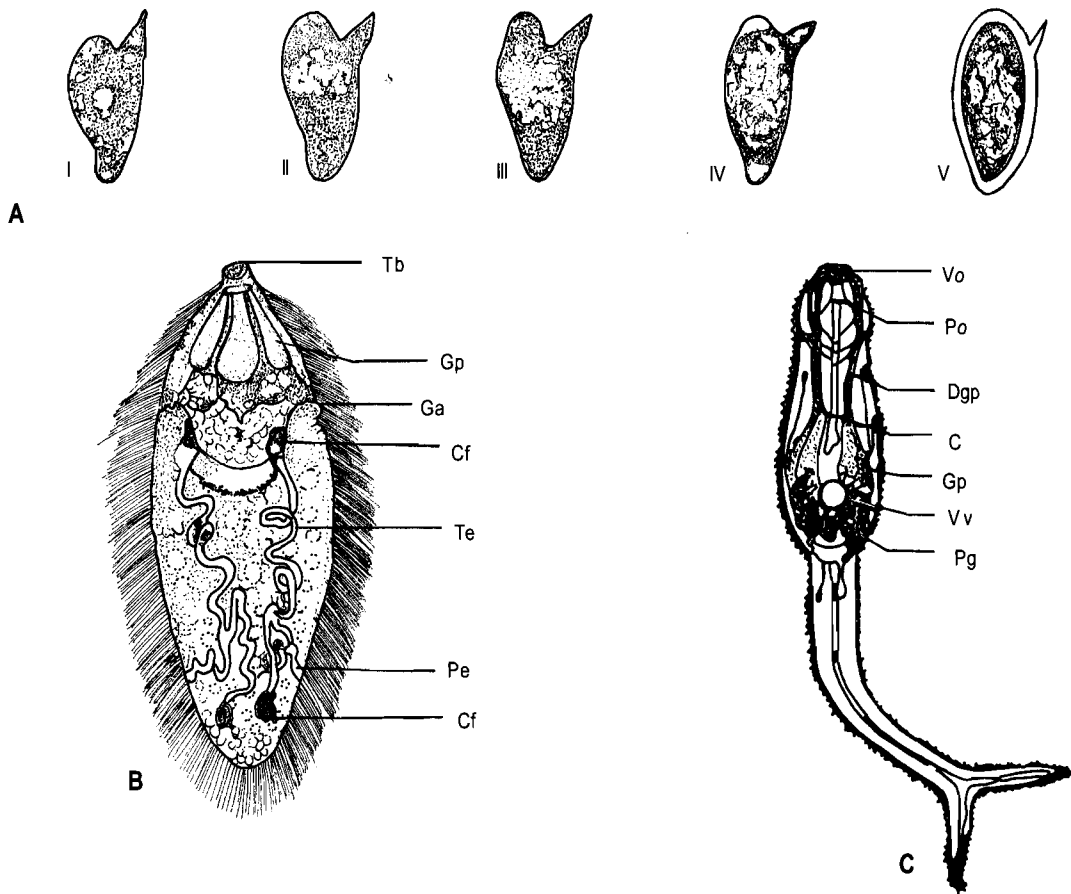



Fig. 22.3 — S. mansoni. *A) ovos; 1º estádio; II) 2º estádio; III) 3º estádio; IV) 4º estádio; V) 5º estádio ou maduro. B) Miracídio; Gp — glândulas de penetração; Ga — glândulas adesivas; Cf — células flama; Te — túbulos excretores; Pe — poro excretor; Tb —* terebratorium; *C) Cercária; Vo — ventosa oral; Po — poro oral; Dgp — ductos das glândulas de penetração; C — ceco; Gp — glândulas de penetração; Vv — ventosa ventral; Pg — primórdio genital.*

Miracídio

O miracídio apresenta forma cilíndrica, com dimensões médias de 180μm de comprimento por 64μm de largura. Apresenta, ademais, células epidérmicas, onde se implantam os cílios, os quais permitem o movimento no meio aquático. Várias estruturas internas estão contidas no meio líquido do interior da larva. A extremidade anterior apresenta uma papila apical, ou *terebratorium*, que pode se amoldar em forma de uma ventosa. No *terebratorium* encontram-se as terminações das glândulas adesivas anteriormente denominadas "glândulas de penetração" e "sacos digestivos", e as terminações da glândula de penetração anteriormente denominada "tubo digestivo primitivo". Também são encontrados no *terebratorium* um conjunto de cílios maiores e espículos anteriores, provavelmente importantes no processo de penetração nos moluscos e, finalmente, terminações nervosas, que teriam funções tácteis e sensoriais.

O aparelho excretor é composto por solenócitos, também chamados "células flama" ou "células em chama". Estas são em número de quatro, apresentando-se em pares, e estão ligadas por sistema de canalículos que são drenados para uma ampola excretora, a qual termina no poro excretor.

O sistema nervoso é muito primitivo, estando representado por uma massa celular nervosa central, que se ramifica e se conecta com células nervosas periféricas por meio de cordões nervosos formados de células bipolares. A contratilidade e motilidade da larva são comandadas por este sistema, que aciona a camada muscular subepitelial.

As células germinativas, em número de 50 a 100, que darão continuidade ao ciclo no caramujo, encontram-se na parte posterior do corpo da larva.

Cercária

As cercárias apresentam a seguinte morfologia: comprimento total de 500μm, cauda bifurcada medindo 230 por 50 μm e corpo cercariano com 190 por 70μm. Duas ventosas estão presentes. A ventosa oral apresenta as terminações das chamadas glândulas de penetração: quatro pares pré-acetabulares e quatro pares pós-acetabulares, e abertura que se conecta com o chamado intestino primitivo, primórdio do sistema digestivo. A ventosa ventral, ou acetábulo, é maior e possui musculatura mais desenvolvida. É principalmente através desta ventosa que a cercária fixa-se na pele do hospedeiro no processo de penetração. Verifica-se um sistema excretor constituído de quatro pares de células flama. Como a cauda é uma estrutura que irá se perder rapidamente no processo de penetração, ela não

apresenta órgãos definidos, servindo apenas para a movimentação da larva no meio líquido (Fig. 22.4).

BIOLOGIA

HÁBITAT

Os vermes adultos vivem no sistema porta. Os esquistossômulos quando chegam ao fígado apresentam um ganho de biomassa exponencial e após atingirem a maturação sexual, em torno de 25 dias, migram para os ramos terminais da veia mesentérica inferior, principalmente na altura da parede intestinal do plexo hemorroidário, onde se acasalam e, em torno do 35º dia, as fêmeas iniciam a postura dos ovos.

CICLO BIOLÓGICO

Na natureza, adaptações numerosas e complexas devem ser feitas pelos parasitos, cujos ciclos biológicos envolvem acomodações alternadas a ambientes tão diferentes como a água e o meio interno de seus hospedeiros. Estas adaptações são só parcialmente compreendidas e suas elucidações oferecem um amplo e excitante campo de pesquisa, pois, em fases críticas do ciclo biológico, muitos parasitos podem ser suscetíveis a medidas de controle. Neste contexto, enquadra-se o *S. mansoni*, que, apresentando um complexo ciclo biológico, representa uma notável interação adaptativa entre o parasito e seus hospedeiros intermediários e definitivos com o ambiente natural onde o ciclo ocorre.

Fig. 22.4 — *Cercárias de* S. mansoni *(furcocercúria) indicando-se pela seta onde a cauda se desprende no ato da penetração cutânea (foto gentilmente cedida por Mosby Co. Foundations of Parasitology, 1981).*

O *Schistosoma mansoni*, ao atingir a fase adulta de seu ciclo biológico no sistema vascular do homem e de outros mamíferos, alcança as veias mesentéricas, principalmente a veia mesentérica inferior, migrando contra a corrente circulatória; as fêmeas fazem a postura no nível da submucosa. Cada fêmea põe cerca de 400 ovos por dia, na parede de capilares e vênulas, e cerca de 50% desses ganham o meio externo. Cinco anos é a vida média do *S. mansoni*; embora alguns casais possam viver mais de 30 anos eliminando ovos. Os ovos colocados nos tecidos levam cerca de uma semana para tornarem-se maduros (miracídio formado). Da submucosa chegam à luz intestinal (Fig. 22.5). Os prováveis fatores que promovem esta passagem são:

- reação inflamatória; sem dúvida, o processo mais importante, já que em animais imunossuprimidos ocorre acúmulo de ovos nas paredes intestinais;
- pressão dos ovos que são postos atrás ("bombeamento");
- enzimas proteolíticas produzidas pelo miracídio, lesando os tecidos;
- adelgaçamento da parede do vaso, provocado pela distensão do mesmo com a presença do casal na sua luz;
- finalmente, ocorre a perfuração da parede venular, já debilitada pelos fatores anteriormente citados e auxiliada pela descamação epitelial provocada pela passagem do bolo fecal, e os ovos ganham o ambiente externo.

Essa migração demora dias; isto é, desde que o ovo é colocado, até que atinja a luz intestinal, decorre um período mínimo de seis dias, tempo necessário para a maturação do ovo. Se, decorridos cerca de 20 dias, os ovos não conseguirem atingir a luz intestinal, ocorrerá a morte dos miracídios. Os ovos podem ficar presos na mucosa intestinal ou serem arrastados para o fígado. Os ovos que conseguirem chegar à luz intestinal vão para o exterior junto com o bolo fecal e têm uma expectativa de vida de 24 horas (fezes líquidas) a cinco dias (fezes sólidas). Alcançando a água, os ovos liberam o miracídio, estimulado pelos seguintes fatores: temperaturas mais altas, luz intensa e oxigenação da água.

Alguns autores apresentaram resultados que sugeriam existir uma atração miracidiana com relação aos moluscos. Esta atração seria decorrente da detecção, pelo miracídio, de substâncias que seriam produzidas pelos moluscos e que se difundiriam pelo meio aquático, sendo detectadas através das terminações sensoriais da papila apical, ou *terebratorium*. Esta questão foi definitivamente solucionada por trabalhos posteriores, que demonstraram realmente existir uma emissão de substâncias dos caramujos que modifica o comportamento dos miracídios. Estas substâncias estimulariam sua concentração e movimentação próximo ao estímulo, isto é, o caramujo. Ao mesmo tempo, exerceriam um papel significativo no processo de penetração. Estas substâncias, genericamente denominadas miraxone, entretanto, não exerceriam uma ação seletiva com relação ao alvo da infecção — os caramujos *Biomphalaria* — pois estes miracídios, excitados, tentariam penetrar em moluscos de outros gêneros *Helisoma, Lymnaca* ou, mesmo, em substrato gelatinoso.

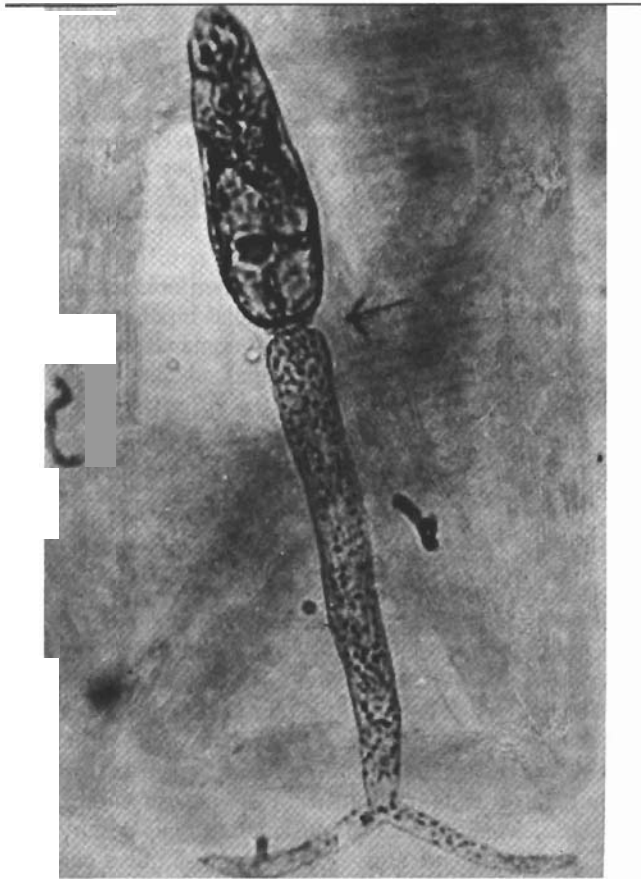
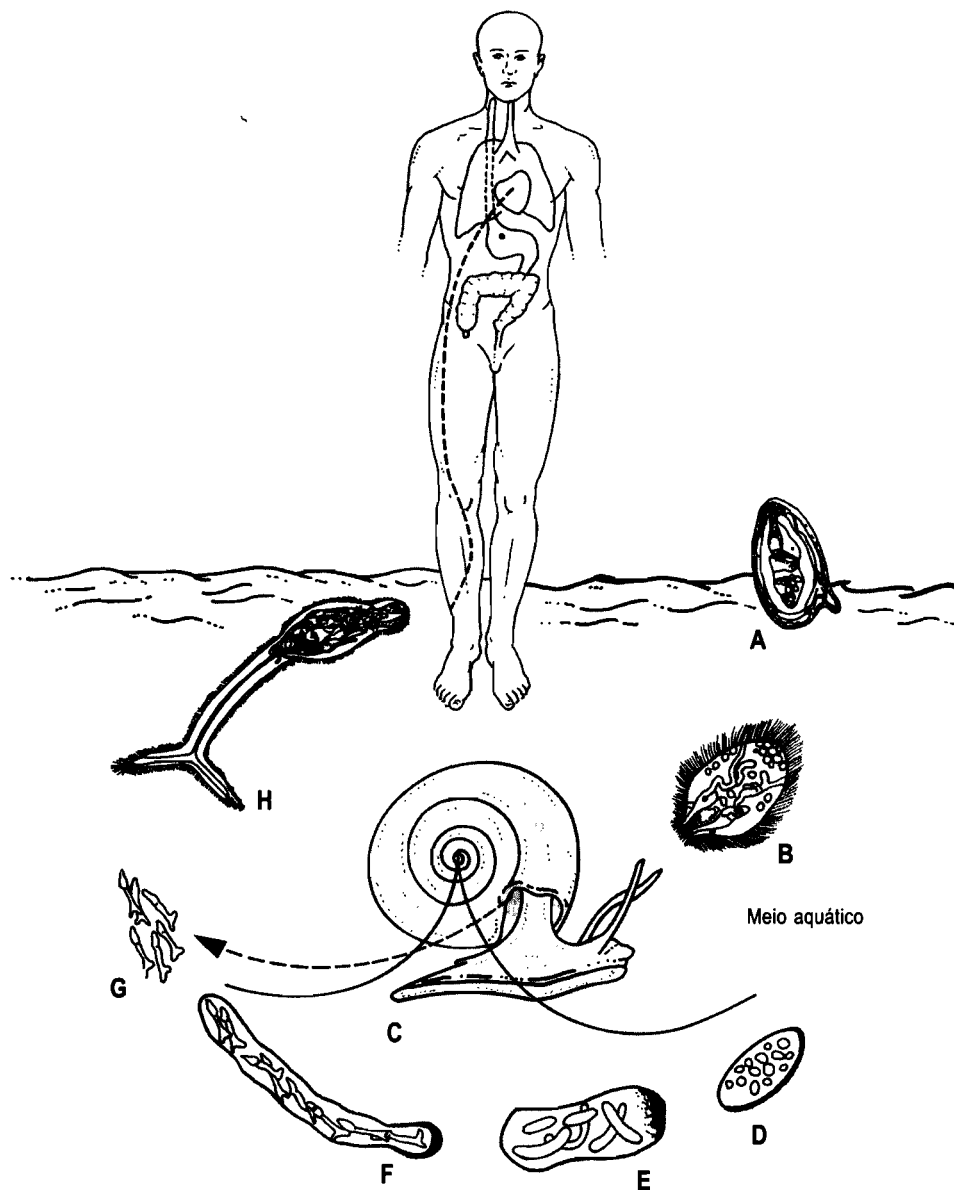



Fig. 22.5 — *Ciclo do* S. mansoni. *A) ovo com miracídio alcançando a água; B) miracídio nadando para um caramujo* — Biomphalaria; *C) penetração do miracídio nas partes moles do caramujo; D) esporocisto; E) esporocisto; F) esporocisto 2º com cercárias dentro; G) cercárias saindo do caramujo; H) cercárias nadando para novo hospedeiro.*

A capacidade de penetração restringe-se a cerca de oito horas após a eclosão e é notavelmente influenciada pela temperatura.

O contato com o tegumento do molusco faz com que o *terebratorium* assuma a forma da ventosa, ocorrendo, quase que simultaneamente, a descarga do conteúdo das glândulas de adesão. O miracídio agita-se intensamente, com movimentos contráteis e rotatórios, comandados pelas vibrações ciliares e pela ação da musculatura subepitelial. Neste meio tempo, o conteúdo da glândula de penetração é descarregado e as enzimas proteolíticas iniciam sua ação de digestão dos tecidos. A ação combinada dos intensos movimentos do miracídio e da ação enzimática constitui o elemento que permite a introdução do miracídio nos tecidos do molusco. O epitélio é ultrapassado e a larva se estabelece no tecido subcutâneo. O local de penetração pode ser representado por qualquer ponto das partes expostas do caramujo, sendo, porém, a base das antenas e o pé os pontos preferidos. O processo de penetração tem duração entre 10 e 15 minutos. Neste processo, cerca de apenas 30% dos miracídios são capazes de penetrar e evoluir em *B. glabrata*; 30% penetram mas não evoluem; e 40% são incapazes de até mesmo penetrar no molusco.

A larva, após a perda das glândulas de adesão e penetração, continua a perder outras estruturas no processo de penetração. Desta forma, o passo seguinte será a perda do epitélio ciliado e a degeneração do *terebratorium*. Em seguida dar-se-á o desaparecimento da musculatura subepitelial

e, por último, do sistema nervoso, que pode persistir por mais alguns dias. Com exceção do desaparecimento do sistema nervoso, todas as alterações citadas ocorrem num período de 48 horas. Assim sendo, o miracídio transforma-se, na verdade, em um saco com paredes cuticulares, contendo a geração das células germinativas ou reprodutivas que recebe o nome de esporocisto.

Esporocisto

Inicialmente, o esporocisto apresenta movimentos amebóides, que diminuem com o tempo, até a completa imobilidade da larva. As células germinativas, em número de 50 a 100, iniciam, então, um intenso processo de multiplicação (poliembrionia), fazendo com que, após 72 horas, a larva, chamada esporocisto primário, esporocisto-mãe ou, simplesmente, esporocisto I, dobre de tamanho. Na segunda semana da infecção, observa-se no interior do esporocisto uma série de ramificações tubulares, que preenchem todos os espaços intercelulares do tecido conjuntivo. No interior dessas ramificações, as células germinativas encontram-se em franca multiplicação. Em condições ideais de temperatura — entre 25 e 28°C — ocorre a formação dos esporocistos secundários, que se inicia a partir do 14º dia após a penetração do miracídio. Esta evolução pode ser significativamente retardada em temperaturas abaixo de 20°C. A formação do esporocisto secundário inicia-se com um aglomerado de células germinativas nas paredes do esporocisto primário, verificando-se uma vacuolização acentuada na parte central da larva. Esses aglomerados se reorganizam e dão origem a septos, ficando o esporocisto primário dividido em 150 a 200 camadas, cada septo ou camada já podendo ser considerado um esporocisto secundário, esporocisto-filho ou esporocisto II. As paredes desse esporocisto apresentam uma dupla camada muscular logo abaixo da camada cuticular, apresentando fibras musculares longitudinais e transversais. Esta musculatura, associada à formação de espinhos na parte mais extrema da cutícula, terá papel fundamental na motilidade e na capacidade de migração intratissular das larvas. A migração dos esporocistos secundários inicia-se em torno do 18º dia de infecção do molusco, após a saída da estrutura do esporocisto primário por um hipotético poro de nascimento, ainda não identificado com precisão. A migração processa-se ativamente através dos tecidos do molusco. A saída dos esporocistos do local de penetração do miracídio, onde a maioria se desenvolve, até as glândulas digestivas, ou hepatopâncreas, leva de dois a três dias. A localização final dos esporocistos será nos espaços intertubulares da glândula digestiva, local com riqueza nutritiva onde começam, então, a sofrer profundas modificações anatômicas no seu conteúdo de células germinativas. O ovotéstis, ou glândula reprodutiva, poderá também abrigar os esporocistos migrantes, mas com freqüência menor, principalmente nas infecções com poucos miracídios.

Os esporocistos secundários, algum tempo depois de terem atingido o seu destino final, apresentam três áreas estruturais bem definidas. A primeira seria o chamado poro de nascimento. A segunda área apresentaria cercárias desenvolvidas ou em desenvolvimento. Por fim, a terceira teria células embrionárias, que poderão representar um outro tipo de reprodução.

Essa última geração de células embrionárias originaria novos esporocistos, que seriam então chamados esporocistos III. Esses esporocistos III forneceriam a única explicação plausível para uma prolongada eliminação de cercárias nos caramujos infectados, pois não ocorrendo isso, deveria haver uma exaustão no processo de formação cercariana nos esporocistos II. Por transplante de esporocistos-filhos, verificou-se ser possível o aparecimento de até seis novas gerações desses mesmos esporocistos, sucedendo-se umas às outras. Acredita-se que, no gênero *Schistosoma*, esta sucessão de gerações de esporocistos-filhos pode ser teoricamente ilimitada. Existe a hipótese de que o embrião que se desenvolve para esporocisto-filho possa se diferenciar em cercárias ou em novas gerações de esporocisto, mas sempre originando-se de um único tipo de célula germinativa.

A formação cercariana inicia-se com a disposição das células germinativas em uma mórula, em cujo centro encontra-se uma grande célula basófila, com um núcleo grande e vesicular. Com o crescimento da mórula, esta célula central se multiplica, constituindo o primórdio das glândulas de penetração. As células externas da mórula vão originar as duas camadas celulares da cercária, constituída de fibras longitudinais e circulares. Ao mesmo tempo, observa-se a formação de uma cutícula acelular, bem como das duas ventosas. A formação completa da cercária, até sua emergência para o meio aquático, pode ocorrer num período de 27 a 30 dias, em condições ideais de temperatura (cerca de 28°C).

Um único miracídio pode gerar de 100 a 300 mil cercárias, e cada miracídio já leva definido o sexo das cercárias que serão produzidas. Existe uma regulação da evolução das formas parasitárias intramolusco em função da carga infectante dos miracídios. De fato, demonstrou-se a existência de uma massa significativamente maior de tecido parasitário em caramujos infectados por dois miracídios, quando comparados àqueles infectados por um único miracídio; entretanto, não se observa aumento significativo do tecido parasitário em caramujos infectados com cargas crescentes de miracídio (5, 10 e 20). Esses achados sugerem algum tipo de mecanismo regulador para prevenir uma carga parasitária excessiva no hospedeiro.

A emergência das cercárias ocorre com a saída dos organismos dos esporocistos-filhos. A migração das cercárias faz-se tanto pelos espaços intercelulares, cheios de hemolinfa, como através do sistema venoso do caramujo. A passagem para o meio exterior processa-se pela formação de vesículas no epitélio do manto e pseudobrânquia. Entretanto, algumas cercárias migram por muito tempo nos tecidos antes da emergência. Foram descritas glândulas que só existem na cercária intracaramujo. Estas glândulas atuam na emergência cercariana, sendo assim denominadas glândulas de escape.

Desde Lutz (1919) sabe-se que esta emergência pode ser nitidamente influenciada por estímulos externos, como luminosidade e temperatura. A emergência segue um ritmo circadiano, e a emergência cercariana é regida por fatores exógenos, cujos elementos sincronizadores são a luz e a temperatura, bastando, porém, a ação isolada de um desses fatores para a manutenção do ritmo circadiano. A luz parece exercer um papel mais marcante na manutenção do controle deste ritmo.

A infecção por *S. mansoni* nos moluscos leva a uma série de problemas no hospedeiro intermediário. A localização do parasitismo na glândula reprodutiva (ovotéstis) ocasiona

uma inibição da reprodução, a qual, na verdade, não resulta em verdadeira castração parasitária, pois aqueles que se autocuram voltam à oviposição.

A *B. glabrata* pode eliminar por dia, em média, até 4.500 cercárias e a *B. straminea,* do Nordeste, em média 400 cercárias/dia.

Apesar de as cercárias poderem viver por 36 a 48 horas, sua maior atividade e capacidade infectiva ocorrem nas primeiras oito horas de vida. Nadam ativamente na água, não sendo, entretanto, atraídas pelo hospedeiro preferido (aliás, podem penetrar em vários mamíferos, aves etc., mas só se desenvolverão no hospedeiro correto). As cercárias são capazes de penetrar na pele e nas mucosas. Ao alcançarem a pele do homem, se fixam preferentemente entre os folículos pilosos com auxílio das duas ventosas e de uma substância mucoprotéica secretada por suas glândulas acetabulares. Em seguida, tomam a posição vertical, apoiando-se na pele pela ventosa oral. Por ação lítica (glândulas de penetração) e ação mecânica (movimentos vibratórios intensos), promovem a penetração do corpo cercariano e a concomitante perda da cauda. Este processo dura de cinco a 15 minutos.

A penetração e migração coincidem com o esvaziamento das glândulas pré-acetabulares ricas em enzimas proteolíticas. Quando ingeridas com água, as que chegam ao estômago são destruídas pelo suco gástrico, mas as que penetram na mucosa bucal desenvolvem-se normalmente. Após a penetração, as larvas resultantes, denominadas esquistossômulos, adaptam-se às condições fisiológicas do meio interno, migram pelo tecido subcutâneo e, ao penetrarem num vaso, são levadas passivamente da pele até os pulmões, pelo sistema vascular sangüíneo, via coração direito.

Dos pulmões, os esquistossômulos se dirigem para o sistema porta, podendo usar duas vias para realizar essa migração: uma via sangüínea (tradicionalmente aceita) e outra transtissular. A migração pela via sangüínea seria feita pela seguinte rota: das arteríolas pulmonares e dos capilares alveolares os esquistossômulos ganhariam as veias pulmonares (pequena circulação) chegando ao coração esquerdo; acompanhando o fluxo sangüíneo, seriam disseminados pela aorta (grande circulação) para mais diversos pontos até chegar à rede capilar terminal: aqueles que conseguissem chegar ao sistema porta intra-hepático permaneceriam ali; os demais ou reiniciariam novo ciclo ou pereceriam. Já pela via transtissular, os esquistossômulos seguiriam o seguinte caminho: dos alvéolos pulmonares perfurariam ativamente o parênquima pulmonar, atravessando a pleura, o diafragma e chegariam à cavidade peritoneal, perfurando a cápsula e o parênquima hepático, alcançando, finalmente, o sistema porta intra-hepático. Possivelmente, as duas vias de migração estão envolvidas, sendo a sangüínea a mais importante (Fig. 22.6).

Uma vez no sistema porta intra-hepático, os esquistossômulos se alimentam e se desenvolvem transformando-se em machos e fêmeas 25-28 dias após a penetração. Daí migram, acasalados, para o território da veia mesentérica inferior, onde farão oviposição. Os ovos são depositados nos tecidos em torno de 35º dia da infecção, imaturos, e a formação do miracídio (ovo maduro) demanda seis dias. Os primeiros ovos são vistos nas fezes cerca de 42 dias após a infecção do hospedeiro.

Transmissão

Penetração ativa das cercárias na pele e mucosa.

As cercárias penetram mais freqüentemente nos pés e nas pernas por serem áreas do corpo que mais ficam em contato com águas contaminadas. O horário em que são vistas em maior quantidade na água e com maior atividade é entre 10 e 16 horas, quando a luz solar e o calor são mais intensos. Os locais onde se dá a transmissão mais freqüente são os focos peridomiciliares: valas de irrigação de horta, açudes (reservatórios de água e local de brinquedo de crianças), pequenos córregos onde as lavadeiras e crianças costumam ir.

IMUNIDADE

Imunidade Protetora

A suspeita de um estado de resistência adquirida contra reinfecções em moradores de áreas endêmicas já existia desde o início do século passado. Esta suposição se baseava nas observações epidemiológicas que em indivíduos de áreas endêmicas, com exposição freqüente à infecção, a parasitose apresentava uma certa estabilidade com relação à carga parasitária e a sintomas, enquanto em pessoas de áreas sem a doença, que se expunham às fontes de infecção, mesmo por período de tempo relativamente curto, a doença se manifestava de maneira grave e até mesmo fatal.

No mecanismo de atenuação dos efeitos da doença estão envolvidos a resposta imunológica contra as formas infectantes (cercárias) impedindo, assim, uma superinfecção, e os mecanismos imunomoduladores da resposta granulomatosa. A imunidade protetora que existe nas populações humanas seria do tipo chamado "imunidade concomitante". Este conceito de imunidade adquirida decorre da existência de uma resposta imune que atua contra as formas iniciais das reinfecções (principalmente nos níveis de pele e pulmões) sem afetar os vermes adultos já estabelecidos no sistema visceral porta. Apresenta ainda eficácia apenas parcial, pois admite-se que parte dos parasitos das reinfecções consiga atingir a fase adulta. Os mecanismos da chamada imunidade concomitante foram muito bem estudados em modelos animais. O parasito adulto consegue escapar da resposta protetora que atua contra as formas jovens por artifícios engenhosos como, por exemplo, a aquisição ou síntese de antígenos semelhantes aos do hospedeiro que irão mascarar/mimetizar a superfície externa do parasito. Também a presença de camadas tegumentares mais espessas nos vermes adultos (heptalaminares nos adultos e trilaminares nos esquistossômulos recém-transformados) e a rápida capacidade do tegumento de se renovar quando lesado, pela resposta imune, seriam outros processos relevantes neste notável processo de adaptação do parasito aos seus hospedeiros vertebrados.

Os trabalhos mais recentes com populações humanas mostram que a resistência contra reinfecções seria principalmente do tipo Th2. A disponibilidade de isotipos de imunoglobulinas favoráveis a um estado de proteção efetiva seria uma maior quantidade de IgE com relação ao IgG4, sendo este último considerado anticorpo bloqueador, competindo com epítopos onde o IgE se ligaria. Também, anticorpos

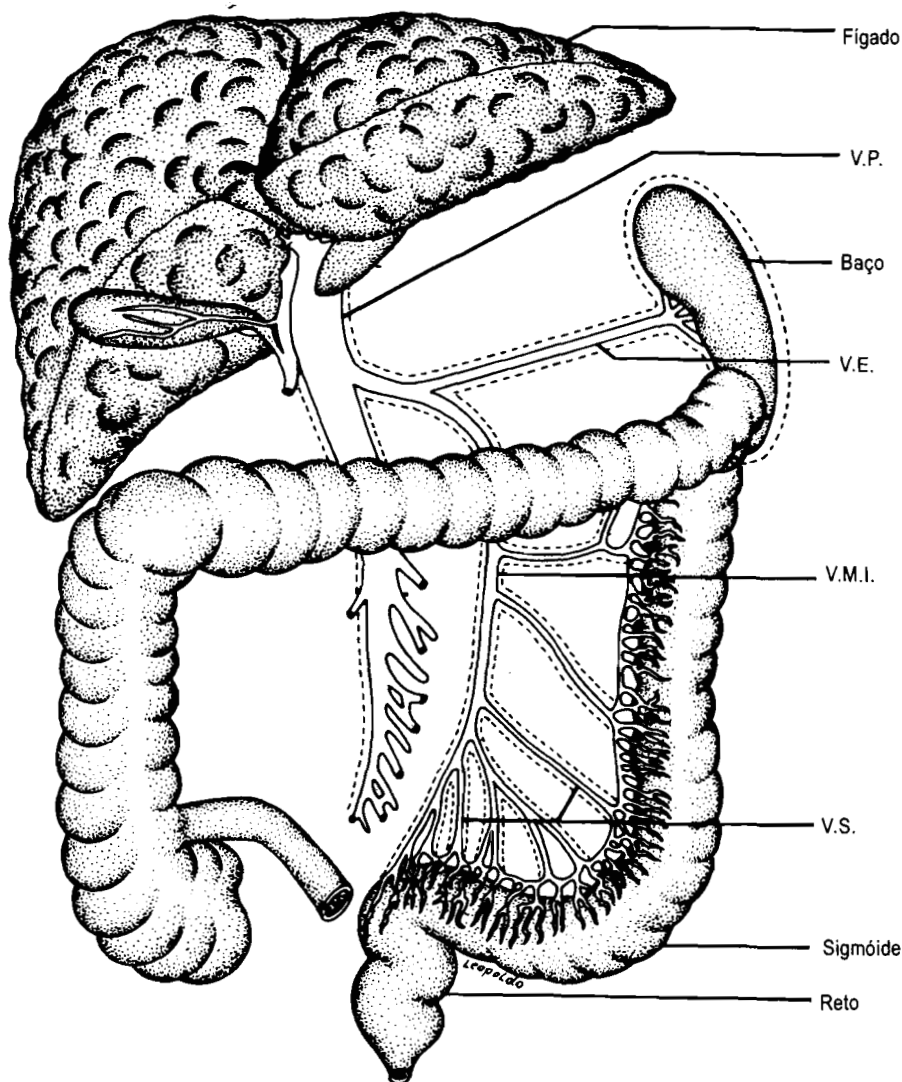



Fig. 22.6 — *Esquema da circulação portal e de alterações que ocorrem na infecção pelo* S. mansoni: *V.P. — veia porta; V.E. — veia esplênica; V.M.I. — veia mesentérica inferior; V.S. — veia sigmóide (em cujas extremidades no sigmóide e no reto ocorre o maior número de oviposições do helminto; devido aos granulomas presentes no fígado, o mesmo se apresenta lobulado e fibrótico, causando hipertensão portal (representada pela linha pontilhada ao longo dos vasos e do baço — esplenomegalia) e ascite.*

do tipo IgA induzidos contra a Glutationa-S-Transferase do parasito seriam importantes, pois diminuiriam a fecundidade das fêmeas, além de reduzir a carga parasitária. No Brasil, existem indivíduos em áreas endêmicas com comportamento de risco representado por contatos freqüentes com águas com cercárias, que sistematicamente apresentam exames de fezes negativos. Estes indivíduos, além do balanço favorável ao IgE na relação IgE/IgG4, apresentam ainda altos níveis de interferon gama, sendo esta manifestação de resposta celular do tipo Th1. Assim, esses indivíduos teriam resposta protetora imunológica singular (Th1 e Th2) e não se infectariam ou teriam cargas parasitárias baixíssimas, muito difícil de serem detectadas pelo exame de fezes. Nesses indivíduos, também se demonstrou a presença de forte resposta contra a paramiosina, antígeno do *S. mansoni*, candidato à vacina humana.

IMUNOPATOLOGIA

A esquistossomose mansoni é basicamente uma doença que decorre da resposta inflamatória granulomatosa que ocorre em torno dos ovos vivos do parasito. Os antígenos são secretados principalmente pela membrana interna da casca do ovo maduro, chamada "envelope de Von Lichtenberg", que apresenta toda a maquinaria de síntese protéica, núcleo próprio, inúmeras mitocôndrias e uma extensa rede de retículo endoplasmático rugoso indicando alto nível de síntese protéica. Esses antígenos atravessam os poros dos ovos disseminando-se nas circunvizinhanças destes. Estes antígenos, chamados antígenos solúveis dos ovos (SEA, *Soluble Egg Antigens*) induzem tanto a resposta imunológica humoral quanto a celular e são os elementos fundamentais na formação da reação granulomatosa e, portanto, da doença. O processo da formação do granuloma deve ser considerado nas fases aguda e crônica da doença. Na

fase aguda, a reação granulomatosa é exacerbada e atinge volume considerável, apresentando volume até 100 vezes o do ovo. Na fase crônica, este granuloma atinge dimensões bem menores, e, sem dúvida, constitui vantagem para o hospedeiro já que, em animais e pessoas imunodeprimidos, os antígenos do ovo — alguns destes potentes enzimas proteolíticas — vão lesar área bem maior do que a constituída pelo granuloma, além de se observar o acúmulo de ovos nas paredes do intestino nos imunodeficientes. Hoje em dia, admite-se que principalmente a produção de IL10 medeia a passagem da fase aguda para a fase crônica no fenômeno da imunomodulação. Os indivíduos de áreas endêmicas, com as formas graves da doença (hepatoesplênica), não teriam esta capacidade de imunomodulação.

IMUNODEPRESSÃO

Na esquistossomose humana e experimental, mostrou-se que a resposta imunológica estava comprometida e na dependência do número de parasitos. As respostas humorais e celulares são diminuídas e supõe-se que este fenômeno estaria relacionado, pelo menos em parte, com a maior suscetibilidade de pacientes a viroses (hepatites) e bacterioses (salmonelose septicêmica prolongada e abscessos piogênicos hepáticos por *Staphylococcus aureus*). O abscesso piogênico do fígado por *S. aureus*, associado com esquistossomose, mostra que os focos de instalação das colônias bacterianas seriam os granulomas em torno dos ovos. Por outro lado, em camundongos com esquistossomose, infectados por *Plasmodium, T. cruzi* e *Leishmania*, mostram uma morbidade aumentada destas protozooses.

IMUNOCOMPLEXOS

Produtos de excreção/secreção dos adultos de *S. mansoni* se constituem antígenos que, quando se depositam nos tecidos juntamente com imunoglobulinas e o sistema do complemento, resultam em reações inflamatórias que lesam os tecidos em volta. Por exemplo, os polissacarídeos oriundos do revestimento do tubo digestivo do *S. mansoni*, expelidos no processo de regurgitação — os chamados antígenos anódicos e catódicos circulantes — são particularmente importantes por se depositarem na membrana basal glomerular e, em alguns pacientes, resulta até mesmo em disfunção renal grave.

PATOGENIA

Está ligada a vários fatores, como cepa do parasito, carga parasitária adquirida, idade, estado nutricional e resposta imunitária da pessoa. De todos estes fatores parece que os dois mais importantes são a carga parasitária e a resposta do sistema imunológico de cada paciente. Em trabalhos recentes foi verificado que há uma correspondência direta entre a carga parasitária (estimada pela contagem de ovos por grama de fezes) e a sintomatologia. Assim, em população com a média do número de ovos nas fezes muito elevada, é mais freqüente a forma hepatoesplênica e as formas pulmonares. Sabe-se também que as alterações cutâneas (dermatites) e hepáticas são grandemente influenciadas pela resposta imunológica do paciente, frente aos antígenos dos esquistossômulos e dos ovos.

Procurando-se acompanhar a evolução das alterações no paciente, estudaremos a ação das cercárias, dos esquistossômulos, dos vermes adultos e dos ovos.

CERCÁRIA

A chamada dermatite cercariana ou dermatite do nadador pode ocorrer quando as cercárias do *Schistosoma* ou mesmo de *Trematoda* de outros animais penetram na pele do homem. Essa dermatite é caracterizada por "sensação de comichão, erupção urticariforme e é seguida, dentro de 24 horas, por eritema, edema, pequenas pápulas e dor". É, em geral, mais intensa na reinfecções (hipersensibilidade) nas quais há interferência de mastócitos (liberação de histamina), complemento, eosinófilos e IgE. A dermatite cercariana é, portanto, um processo imunoinflamatório, muito importante na imunidade concomitante, pois, como será mostrado adiante, há grande destruição de cercárias e esquistossômulos na pele e nos pulmões (Fig. 22.7).

ESQUISTOSSÔMULOS

Cerca de três dias após a penetração das cercárias na pele, os esquistossômulos são levados aos pulmões. A partir da

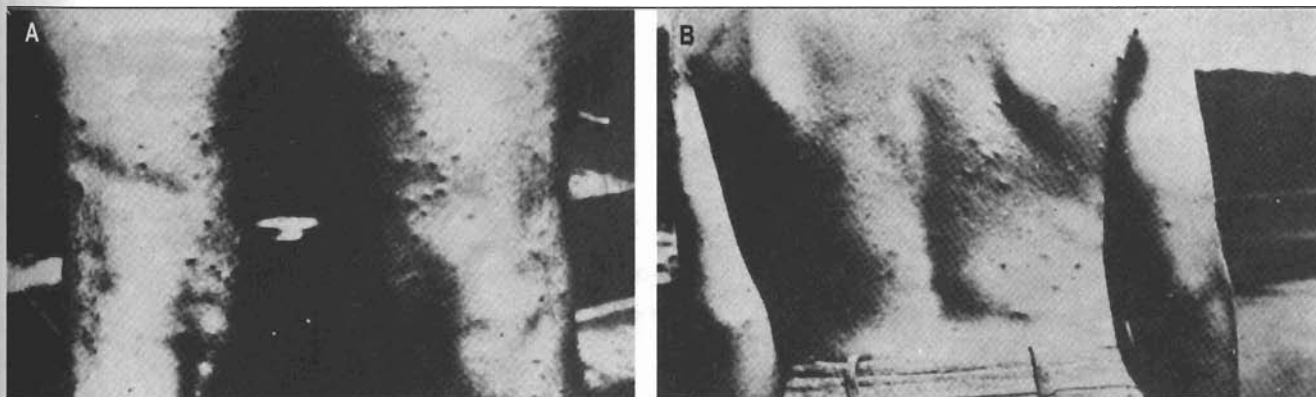



Fig. 22.7 — *Dermatite cercariana provocada por cercárias de* S. mansoni; *notar os pontos de penetração e a reação inflamatória local (foto cedida por Mosby Co. Medical Parasitology, 1981).*

segunda semana após a infecção, podem ser encontrados nos vasos do fígado e, posteriormente, no sistema porta intra-hepático. Nessa fase, pode haver linfadenia generalizada, febre, aumento volumétrico do baço e sintomas pulmonares.

Em condições experimentais, no animal infectado pela primeira vez, sem uma resposta imunológica específica, tem-se verificado que, quando esta ocorre, o parasito já apresenta os mecanismos de evasão à ação da resposta, entre eles, síntese, aquisição de moléculas semelhantes às do seu hospedeiro (mimetismo e mascaramento antigênico), capacidade de renovação do tegumento lesado pela ação do sistema de complemento, imunoglobulinas e células efetuadoras.

Vermes Adultos

Sabe-se que após a maturação dos vermes adultos, nos ramos intra-hepáticos do sistema porta, os mesmos migram principalmente para a veia mesentérica inferior (ou mesmo, ectopicamente, para outras localizações). Os vermes permanecem aí por longos anos e não produzem lesões de monta. Já os vermes mortos podem provocar lesões extensas, embora circunscritas. Essas lesões ocorrem principalmente no fígado, para onde os parasitos são arrastados pela circulação porta. Além dessas lesões, os vermes adultos espoliam o hospedeiro devido ao seu alto metabolismo. Foi demonstrado que o *S. mansoni* consome 2,5mg de Fe por dia e 1/5 de seu peso seco de glicose.

Ovos

Como já foi enfatizado, os ovos são os elementos fundamentais da patogenia da esquistossomose. Quando apenas pequeno número de ovos viáveis consegue atingir a luz intestinal, as lesões produzidas são mínimas, com reparações teciduais rápidas; quando em grande número, podem provocar hemorragias, edemas da submucosa e fenômenos degenerativos, com formações ulcerativas pequenas e superficiais; essas lesões são em geral reparadas, com reconstituição da integridade dos tecidos. Os ovos que atingem o fígado, lá permanecem e causam as alterações mais importantes da doença.

O antígeno solúvel excretado pelos poros do ovo vivo provocarão a reação inflamatória granulomatosa. Portanto, a deposição dos ovos do parasito nos tecidos do hospedeiro é o evento fundamental de um complexo fisiopatológico que promoverá a formação do granuloma (ovo mais reação granulomatosa que o envolve). Os granulomas apresentam, durante o seu desenvolvimento, as seguintes fases: 1) fase necrótica-exsudativa, com aparecimento de uma zona de necrose em volta do ovo, circundada por exsudação de eosinófilos, neutrófilos e histiócitos com deposição de material eosinofílico conhecido como fenômeno de Hoeppli; 2) fase produtiva ou de reação histiocitária, com início de reparação da área necrosada; 3) fase de cura ou fibrose, na qual o granuloma, endurecido, é denominado nódulo. Em seguida, poderá haver calcificação do ovo ou mesmo absorção e desaparecimento do granuloma (Bogliolo, 1970). Os granulomas podem apresentar-se em pontos isolados ou difusos no intestino grosso e fígado (Fig. 22.8).

Essas lesões granulomatosas são as principais responsáveis pelas variações clínicas e pelas complicações digestivas e circulatórias vistas. Entretanto, mesmo antes da postura de ovos, podem ocorrer alterações orgânicas. Assim sendo, descreveremos a seguir a evolução típica da esquistossomose depois da penetração das cercárias:

Esquistossomose Aguda

Fase Pré-postural

Em geral é uma fase com sintomatologia variada, que ocorre cerca de 10-35 dias após a infecção. Neste período há pacientes que não se queixam de nada (forma inaparente ou assintomática) e outros reclamam de mal-estar, com ou sem febre, problemas pulmonares (tosse), dores musculares, desconforto abdominal e um quadro de hepatite aguda, causada, provavelmente, pelos produtos da destruição dos esquistossômulos.

Fase Aguda

Aparece em torno de 50 dias e dura até cerca de 120 dias após a infecção. Nessa fase pode ocorrer uma dis-

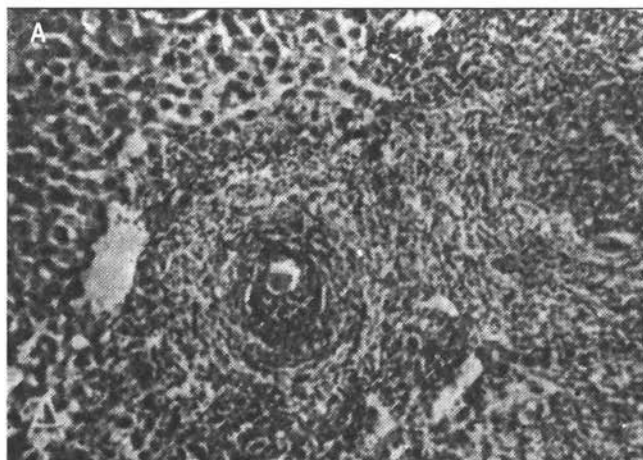



Fig. 22.8 — *Lesões na esquistossomose mansoni. A) granuloma hepático; B) aspecto externo do fígado com as lobulações devidas à retração dos espaços porta.*

seminação miliar de ovos, principalmente na parede do intestino, com áreas de necrose, levando a uma enterocolite aguda e no fígado (e mesmo em outros órgãos, e no pulmão pode simular tuberculose), provocando a formação de granulomas simultaneamente, caracte-rizando a forma toxêmica que pode apresentar-se como doença aguda, febril, acompanhada de sudorese, calafrios, emagrecimento, fenômenos alérgicos, diarréia, disenteria, cólicas, tenesmo, hepatoesplenomegalia discreta, linfadenia, leucocitose com eosinofilia, aumento das globulinas e alterações discretas das funções hepáticas (transaminases).

Pode haver até mesmo a morte do paciente na fase toxêmica ou, então, como ocorre com a maioria dos casos, evoluir para a esquistossomose crônica, cuja evolução é lenta.

As lesões hepatoesplênicas são devidas principalmente a uma hipersensibilidade do hospedeiro aos antígenos solúveis secretados pelos ovos. Essa hipersensibilidade, que é maior no início da infecção, decresce espontaneamente na fase crônica da doença, resultando na redução do tamanho dos granulomas através da modulação da resposta imune que resulta na eventual redução da sintomatologia. É importante ressaltar que o granuloma da fase crônica é benéfico para o paciente, apesar de parecer paradoxal, já que a esquistossomose é tipicamente uma imunopatologia, pois em indivíduos e animais imunossuprimidos não ocorre reação granulomatosa, mas existe uma extensa área de necrose coliquativa em torno do ovo, devido a enzimas proteolíticas produzidas pelo miracídio.

Esquistossomose Crônica

Essa forma pode apresentar grandes variações clínicas, dependendo de serem as alterações predominantemente intestinais, hepatointestinais ou hepatoesplênicas. A seguir, procuraremos mostrar as principais alterações nos órgãos atingidos (Fig. 22.9).

Intestino

Em muitos casos, o paciente apresenta diarréia mucossanguinolenta, dor abdominal e tenesmo. Nos casos crônicos graves, pode haver fibrose da alça retossigmóide, levando à diminuição do peristaltismo e constipação constante. Entretanto, a maioria dos casos crônicos é benigna, com predominância de alguns granulomas nodulares, e o paciente queixando-se, algumas vezes, de dores abdominais, como fase de diarréia mucossanguinolenta e, outras, de constipação, intercaladas de longos períodos normais. A diarréia mucossanguinolenta é devida à passagem simultânea de

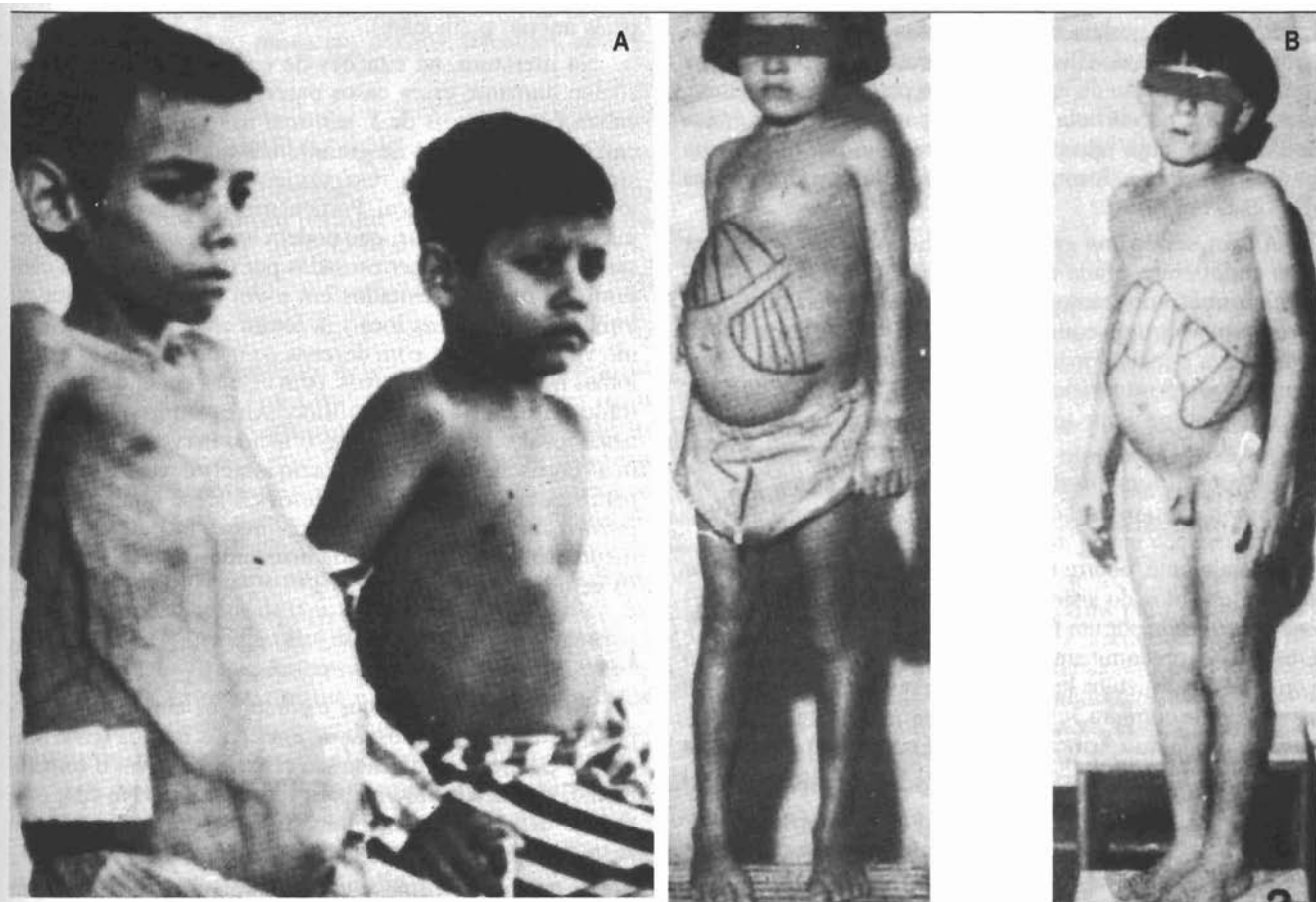



Fig. 22.9 — Esquistossomose mansoni, forma hepatoesplênica; notar o aumento do baço e fígado e a ascite; A) no caso mais avançado observar a circulação colateral e o depauperamento (foto gentilmente cedida pelo Dr. H. Zaiman, Mercy Hospital, Valley City, N.D., 1982); B) observar o hipodesenvolvimento somático e sexual em "adolescentes crianças" com 15 anos de idade e menos de 130cm de altura (segundo Coura e cols. Mem Inst O Cruz 77(1):69-88, 1982).

vários ovos para a luz intestinal, ocasionando pequenas (mas numerosas) hemorragias e edema.

Apesar de não ser muito freqüente, alguns especialistas têm encontrado tumorações localizadas, anômalas, denominadas "formas pseudoneuplásicas". Os raros casos vistos parece que se deveram à presença de grande número de ovos num determinado ponto, provocando inflamação, com neoformação celular e fibrosamento. Esses casos podem ser confundidos com carcinoma e, após a cirurgia, elucida-se a real causa da tumoração ou do pólipo.

Fígado

As alterações hepáticas típicas surgem a partir do início da oviposição e formação de granulomas. Em conseqüência, teremos um quadro evolutivo, dependendo do número de ovos que chega a esse órgão, bem como do grau de reação granulomatosa que induzem. No início, o fígado apresenta-se aumentado de volume e bastante doloroso à palpação. Os ovos prendem-se nos espaços porta, com a formação de numerosos granulomas. Com o efeito acumulativo das lesões granulomatosas em torno dos ovos, as alterações hepáticas se tornarão mais sérias. O fígado, que inicialmente está aumentado de volume, numa fase mais adiantada pode estar menor e fibrosado (Fig. 22.8B). Nesta fase, aparece o quadro de "fibrose de Symmers", ou seja, uma peripileflebite granulomatosa, com neoformação conjuntivo-vascular ao redor dos vasos portais, onde se vê uma retração da cápsula hepática (cápsula de Glisson) por fibrosamento dos espaços porta e manutenção da integridade do parênquima hepático. Dessa forma, não se nota a cirrose hepática, mas sim a fibrose do órgão, cuja retração de sua cápsula em numerosos pontos provoca a formação de saliências ou lobulações (Fig. 22.8A e B).

Assim sendo, os granulomas hepáticos irão causar uma endoflebite aguda e fibrose periportal, a qual provocará obstrução dos ramos intra-hepáticos da veia porta. Esta obstrução trará, como conseqüência, a manifestação mais típica e mais grave: a hipertensão portal. Essa hipertensão poderá intensificar-se com a evolução da doença, causando no paciente uma série de alterações que seriam as seguintes:

Esplenomegalia

Inicialmente, ocorre uma hiperplasia do tecido reticular e dos elementos do sistema monocítico fagocitário (SMF) que é provocada por um fenômeno imunoalérgico (Fig. 22.9). Observa-se, predominantemente na polpa vermelha e centro germinal dos folículos linfóides, uma proliferação basofílica que coincide com um aumento de imunoglobulinas e posteriormente, devido principalmente a congestão passiva do ramo esplênico (veia esplênica do sistema porta) com distensão dos sinusóides.

Varizes

Desenvolvimento da circulação colateral anormal intra-hepática (*shunts*) e de anastomoses no nível do plexo hemorroidário, umbigo, região inguinal e esôfago, numa tentativa de compensar a circulação portal obstruída e diminuir a hipertensão portal. Essa circulação colateral do esôfago leva à formação das "varizes esofagianas", que podem romper-se, provocando uma hemorragia, muitas vezes fatal.

Ascite (Barriga D'Água)

Este achado clínico é visto nas formas hepatoesplênicas mais graves e decorre das alterações hemodinâmicas, principalmente a hipertensão (Fig. 22.9).

Outras Localizações

Através das circulações colaterais anômalas (*shunts* intra-hepáticos), ou mesmo das anastomoses utilizadas (principalmente da mesentérica inferior ligando-se com a pudenda interna e essa dirigindo-se para a cava inferior), alguns ovos passariam à circulação venosa, ficando retidos nos pulmões. Nos capilares desse órgão, os ovos dão origem a granulomas pulmonares, que podem levar a duas conseqüências: primeira, dificultando a pequena circulação e causando o aumento do esforço cardíaco, que poderá chegar até a insuficiência cardíaca, tipo *cor pulmonale*; segunda, viabilizando ligações arteriovenosas (*shunts*), que permitem a passagem de ovos do parasito para a circulação geral e encistamento dos mesmos em vários órgãos, com formação de granulomas, inclusive no SNC. É importante chamar a atenção para os ovos do parasito que, nos pulmões, tendem a se encalhar nas arteríolas, já que, a partir do coração direito, são distribuídos nesses órgãos pelas artérias pulmonares.

Na literatura, há citações de encontro de ovos até no sêmen humano; esses casos parece que são devidos a localizações de casais de *S. mansoni* nas veias seminais. Localizações ectópicas de granulomas também já foram assinaladas na pele, pâncreas, testículos, ovários, baço (muito raro) e apêndice cecal. Particularmente graves são as formas medulares agudas, que podem levar à paraplegia. Apesar de raras, podem ser causadas por ovos isolados ou conjunto de ovos depositados em nível torácico inferior ou lombossacro. Nesses locais já foram encontrados até mesmo vermes adultos, com dezenas de ovos, formando granulomas necrótico-exsudativos, com células epiteliódes e infiltrado linfocitário e eosinofílico. A reação granulomatosa neste local é intensa, lesando o tecido nervoso. A terapêutica (cortisona seguida de praziquantel) deve ser imediata para se evitar ampliação das lesões. Parece que a via mais provável para ovos ou vermes atingirem a medula ou o SNC, (neuroesquistossomose) seria anastomoses do plexo venoso vertebral de Batson.

Lesões a Distância

São devidas a antígenos e complexos antígeno-anticorpo, que tendem a depositar-se em certos órgãos (rins, pulmões). Os imunocomplexos são capazes de ativar o complemento, desencadeando reações inflamatórias. No rim, costumam depositar-se nos glomérulos, levando a lesões que se traduzem por proteinúria e mesmo hematúria.

Dessa forma, vemos que a sintomatologia pode variar muito, dependendo da localização e intensidade das lesões, causando diferentes formas clínicas que se iniciam na fase aguda apresentando-se inaparente ou não e na fase crônica, chegando até a forma compensada, com ou sem hipertensão, podendo evoluir para a forma descompensada com

formação de ascite e também complicações vasculopulmonares, icterícia e encefalopatias. Um paciente pode apresentar apenas uma forma, apresentar mais de uma ou passar de uma para outra forma durante a evolução da doença. Além disso, deve-se salientar que a maior ou menor gravidade da esquistossomose depende diretamente da carga parasitária. Quanto maior o número de vermes, maior será a deposição de ovos e, conseqüentemente, maiores serão as lesões. O tempo do parasitismo e o estado nutricional do paciente também são fatores importantes na gravidade do caso, uma vez que quanto mais antigo for o parasitismo, maior acúmulo de lesões ocorrerá.

Finalmente, a esquistossomose deve ser encarada como uma doença de múltiplos mecanismos, com lesões diretamente ligadas à presença local do agente etiológico (cercárias, esquistossômulos, vermes adultos, ovos), alterações hemodinâmicas, alterações da reatividade imunológica, lesões a distância devidas a imunocomplexos, e repercussões gerais sobre o organismo, além de interagir e favorecer outras patologias por agentes infecciosos.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

No diagnóstico clínico, deve-se levar em conta a fase da doença (pré-postural, aguda ou crônica, já definidas anteriormente). Além disso, é de fundamental importância a anamnese detalhada do caso do paciente origem, hábitos, contato com água — pescarias, banhos, trabalhos, recreação, esportes etc.).

Diagnóstico Parasitológico ou Direto

Os métodos parasitológicos ou diretos se fundamentam no encontro dos ovos do parasito nas fezes ou tecidos do paciente.

Exame de Fezes

Pode ser feito por métodos de sedimentação ou centrifugação em éter sulfúrico (ver Capítulo 55), métodos estes com base na alta densidade dos ovos, ou por método de concentração por tamização (Kato e Kato-Katz). Quando existe uma carga parasitária média ou alta, todos estes métodos de exame dão resultados satisfatórios. Entretanto, com cargas parasitárias baixas, há necessidade de repeti-los. A fêmea acasalada do *S. mansoni* elimina diariamente cerca de 200 ovos pelas fezes. Assim, a probabilidade de uma lâmina do método de *Kato* detectar a infecção por um casal de vermes (200 ovos/fêmea — 200g fezes/dia — 42mg de fezes examinadas) seria de cerca de 1/24. Portanto, principalmente para controle de cura, após quimioterapia, deve-se pedir vários exames de fezes para se ter certeza da cura parasitológica. O controle de cura por exames de fezes deve ser feito após três meses da administração da droga devendo-se considerar a possibilidade de reinfecções.

Para levantamentos epidemiológicos, recomenda-se a técnica quantitativa de Kato-Katz. Apesar da grande variação diária no número de ovos eliminados por paciente, quando se trabalha com população, a média reflete com bastante precisão a carga parasitária da comunidade. Por outro lado, a quantificação desta carga parasitária é indispensável para se ter elementos para avaliar a eficácia de medidas profiláticas (quimioterapia, aplicação de moluscicidas, saneamento básico etc.).

Biópsia ou Raspagem da Mucosa Retal

Constitui um método que depende de pessoal treinado e resulta em inegável desconforto para o paciente. A principal vantagem da técnica é a maior sensibilidade e a verificação mais rápida do efeito da quimioterapia. Como se sabe, os ovos depositados nos tecidos levam cerca de seis dias para formar o miracídio e, se uma semana depois do tratamento forem encontrados só ovos maduros, pode-se inferir que as fêmeas não estão realizando postura. Este resultado não significa necessariamente cura, pois as fêmeas podem não ter sido mortas, mas somente cessado temporariamente a postura de ovos. Assim, a interpretação do resultado deve ter em conta esta ressalva.

A biópsia hepática, para o diagnóstico exclusivo da esquistossomose, não pode jamais ser recomendada. Só se justifica procurar ovos em tecido hepático quando existem suspeitas de outras etiologias que demandem biópsia hepática; neste caso, um pequeno fragmento poderia ser enviado para o exame parasitológico.

Ultra-sonografia

Constitui-se em um dos mais importantes avanços para o diagnóstico clínico, principalmente na fase crônica da doença, e está se tornando de uso corrente no nosso país. É uma técnica que diagnostica as alterações hepáticas determinando com precisão o grau de fibrose. Ainda assim, quando a fibrose é pouco extensa pode ser confundida com outras etiologias (hepatitie, salmoneloses, tuberculose).

MÉTODOS IMUNOLÓGICOS OU INDIRETOS

As técnicas imunológicas medem a resposta do organismo do hospedeiro (reações alérgicas, produção de anticorpos etc.) frente a antígenos do parasito. Estas técnicas não permitem a certeza absoluta do parasitismo, a exemplo do encontro de ovos na biópsia ou no exame de fezes, pois ocorrem reações cruzadas dando resultados falso-positivos. Do mesmo modo, os resultados negativos não permitem a certeza da ausência do parasitismo, já que ocorrem também reações falso-negativas.

Diversas técnicas foram descritas para o diagnóstico imunológico da esquistossomose. Entretanto, algumas destas, pela dificuldade de execução, baixa sensibilidade etc., só são utilizadas eventualmente, em algum trabalho de pesquisa. Dentre estas, podemos citar a reação pericercariana, a reação periovular ou circum-ovular, reação de imobilização do miracídio e o teste de aglutinação cercariana.

As técnicas com perspectivas de uso em diagnóstico individual ou de população são:

Reação Intradérmica ou Intradermorreação

É um teste alérgico (hipersensibilidade tipo I) que se baseia na medida da pápula formada 15 minutos após a inocu-

lação intradérmica de 0,05ml de antígeno (40µg nitrogênio protéico/ml) de verme adulto. A reação é positiva quando a pápula formada atinge a área de 1,0cm em crianças e 1,2cm em adultos. A reação apresenta uma sensibilidade de 95% em maiores de 20 anos do sexo masculino e cerca de 65% em mulheres e jovens. A especificidade da reação, de maneira geral, pode ser considerada boa (2,1% de falso-positivo em homens maiores de 20 anos do sexo masculino e 1,9% em mulheres e jovens). Em algumas áreas com alta incidência de dermatites por outros tipos de cercária, esta incidência de falso-positivo pode aumentar para até 10%. A reação não se torna negativa após uma quimioterapia eficaz, portanto, não serve como critério de cura. A indicação da aplicação desta técnica para casos individuais só se justifica para esclarecer casos em que a anamnese reforça a suspeita de infecção e que os vários exames de fezes deram resultados negativos. Um teste positivo individual justificaria a recomendação de novos exames de fezes.

A aplicação mais evidente do teste seria em inquéritos epidemiológicos pois, sabendo-se das limitações da técnica frente a variáveis com sexo, idade, tratamento anterior etc., poder-se-ia estimar com bastante precisão a prevalência da endemia em determinada área. A rapidez da leitura (15 minutos) e a simplicidade de execução da técnica permitem que uma equipe reduzida de pessoal treinado realize o teste, em espaços de poucas horas, em centenas de indivíduos. O custo por teste também é reduzido. A intradermorreação em inquéritos epidemiológicos deve se associar ao exame de fezes quantitativo, que é a técnica que mede a carga parasitária da população.

Reação de Fixação do Complemento

A sensibilidade da reação é de 90% em casos com exames de fezes positivos. A especificidade é muito boa, menos de 1% de falso-positivos. A técnica não serve como controle de cura. É uma técnica que já foi muito utilizada em estudos epidemiológicos e, hoje em dia, devido à complexidade do método, está sendo pouco utilizada.

Reação de Hemaglutinação Indireta

A sensibilidade varia de 71% a 93% e a especificidade, 88%. É uma técnica pouco utilizada devido a problemas logísticos (obtenção e conservação das hemácias marcadas etc.).

Radioimunoensaio

Esta técnica, na verdade, não leva nenhuma vantagem frente às citadas quanto à sensibilidade e à especificidade. Além disso, depende de equipamento sofisticado, condições especiais para manuseio de substâncias radioativas, como também é difícil e cara a obtenção de radioisótopos.

Reação de Imunofluorescência Indireta

O teste apresenta uma sensibilidade semelhante à do teste de fixação do complemento, embora a especificidade seja inferior. A cura por quimioterapia não leva à negativação da reação e o teste começa a dar resultados positivos entre quatro e sete semanas após contato com cercárias. Com execução complicada e leitura demorada, esta técnica não apresenta vantagens para ser empregada rotineiramente.

Método Imunoenzimático ou ELISA

Este método se constitui hoje em dia em um dos melhores instrumentos para o diagnóstico das doenças infecciosas e parasitárias.

Vários trabalhos foram publicados nos quais se utilizaram vários tipos de antígenos. O excelente trabalho de Mott & Dixon (1982), com amostragem de diversos países, mostra que a técnica imunoenzimática é igual ou superior a todas as outras técnicas sorológicas até então descritas quanto à sensibilidade e especificidade. Além disso, o uso do antígeno do verme adulto é mais econômico com relação a rendimento e facilidade de obtenção e não apresenta quedas significativas na sensibilidade e especificidade quando se compara com outros antígenos mais complexos de se obter e com rendimento menor. Esta técnica tem a grande vantagem de se usar quantidades ínfimas de soro e antígenos (microgramas). Um técnico bem treinado pode executar mais de 500 reações em um único dia. Depois do advento da técnica de ELISA, os outros testes sorológicos podem ser considerados obsoletos. Estudos em camundongos e macacos *Cebus*, seguramente curados por quimioterapia, os títulos de anticorpos relativos a diversos antígenos decrescem significativamente e o teste se torna negativo em torno do quarto mês após tratamento.

Técnica Imunoenzimática para Detecção de Antígenos Parasitários Circulantes (ELISA de Captura ou Sanduíche)

As técnicas desenvolvidas para detecção de antígenos circulantes poderiam, em princípio, ser consideradas como verdadeiros métodos diretos, pois detectam matéria-prima parasitária. Entretanto, como o resultado é medido por desenvolvimento de coloração nas placas de ELISA, e não pela visualização do ovo do parasito, permanece a dúvida da posição real desta técnica, se direta ou indireta. Nesta técnica se utiliza um anticorpo monoclonal fixado às paredes das cubas da placa de ELISA, que se ligará aos determinantes antigênicos do chamado antígeno catódico circulante ou anódico (CCA/CAA), provenientes do soro ou urina de pacientes infectados. Estes antígenos circulantes são proteoglicanos provenientes do tubo digestivo do verme e apresentam. notável estabilidade estrutural, pois foi possível ser detectado em eluatos de tecidos de múmias egípcias com milhares de anos. Outra grande vantagem, além da estabilidade, é o rápido desaparecimento (em torno de 10 dias) deste antígeno do sangue circulante, após a cura por drogas.

Reação em Cadeia — Polimerase (PCR *Polimerase Chain Reaction*)

Atualmente, a técnica do PCR tem mostrado resultados promissores podendo, após alguns aperfeiçoamentos ligados à descoberta de novos iniciadores (*primers*), ser usada principalmente nos casos de controle de cura após quimioterapia e em infecções com baixas cargas parasitárias. O

custo desta técnica e a complexidade da mesma ainda são fatores limitantes para seu uso generalizado.

EPIDEMIOLOGIA

Histórico

A esquistossomose é doença que interage com populações humanas há milhares de anos. Foram encontradas em múmias egípcias da XX dinastia (> 3.000 anos de idade), lesões típicas da doença como também antígenos do parasito detectados por anticorpos monoclonais em eluato de tecido. Sendo o homem o principal hospedeiro vertebrado para manutenção do *S. mansoni* na natureza, é permitido supor que esta relação homem/*S. mansoni* se situe em tempos ainda mais remotos.

A introdução do *S. mansoni* no Brasil foi decorrência da importação de escravos africanos que traziam consigo o parasito. A presença de hospedeiros intermediários suscetíveis (*Biomphalaria*) permitiu a instalação desta espécie no território brasileiro. Certamente o *Schistosoma haematobium* foi também introduzido nesta ocasião com os escravos africanos, como também, posteriormente, o *S. japonicum* com imigrantes asiáticos, mas a ausência de moluscos suscetíveis não permitiu a instalação de focos de transmissão destas duas espécies (*S. japonicum* — caramujos do gênero *Oncomelania* e *S. haematobium* — caramujos do gênero *Bulinus*). Os focos primitivos da doença se instalaram na região canavieira do Nordeste e, com os movimentos migratórios que ocorreram em vários momentos da história econômica do país (ciclo do ouro e diamantes, ciclo da borracha, ciclo do café, industrialização etc.), a doença se expandiu para outras regiões (Fig. 22.10).

Sobrevida do *S. mansoni* no Homem

A sobrevida do *S. mansoni* no homem pode ser longa, já que imigrantes oriundos de áreas endêmicas que se instaram há 33 anos na Austrália, área sem transmissão, e jamais abandonaram o país desde então, continuavam a eliminar ovos viáveis pelas fezes.

Distribuição Geográfica

As Figs. 22.11 (distribuição da doença) e 22.12 (distribuição dos caramujos transmissores) mostram uma estreita relação entre a presença de áreas de média e alta endemicidade e a presença de *Biomphalaria glabrata*. Podemos afirmar que, onde ocorre esta espécie, temos transmissão da esquistossomose *mansoni*. A presença de *B. glabrata* é responsável pela área contínua de transmissão que ocorre desde o Rio Grande do Norte até Minas Gerais. A espécie *Biomphalaria straminea* é a única que transmite a doença no Ceará, como também nas zonas do agreste nordestino e em focos isolados no Pará (Fordlândia, já extinto, e Belém) e Goiás (Goiânia). Entretanto, é a espécie com a distribuição geográfica mais ampla. A *Biomphalaria tenogophila* constitui o caramujo transmissor em algumas regiões do Estado do Rio de Janeiro, em São Paulo (no Vale do Paraíba), Santa Catarina e, em Minas Gerais, em focos isolados nas cidades de Ouro Branco, Jaboticatubas, Itajubá, Paracatu e Belo Horizonte. Também apresenta ampla distribuição geográfica, partindo do Espírito Santo até o Rio Grande do Sul.

FATORES LIGADOS À PRESENÇA E EXPANSÃO DA ESQUISTOSSOMOSE

O clima de país tropical permite, na maioria dos estados brasileiros, as condições necessárias para a transmissão da doença. Assim, existe uma incrível variedade de hábitats aquáticos, que funcionam como criadouros de moluscos; as altas temperaturas e luminosidade intensa estimulam a multiplicação de microalgas, que são o alimento dos moluscos. Por outro lado, a eclosão do miracídio, penetração deste no molusco, evolução das formas parasitárias no caramujo, emergência e penetração de cercárias são também fortemente dependentes dessas duas variáveis (temperatura e luminosidade).

A condição fundamental para o estabelecimento de um foco de transmissão seria a contaminação do criadouro de caramujos suscetíveis com fezes contendo ovos viáveis. O

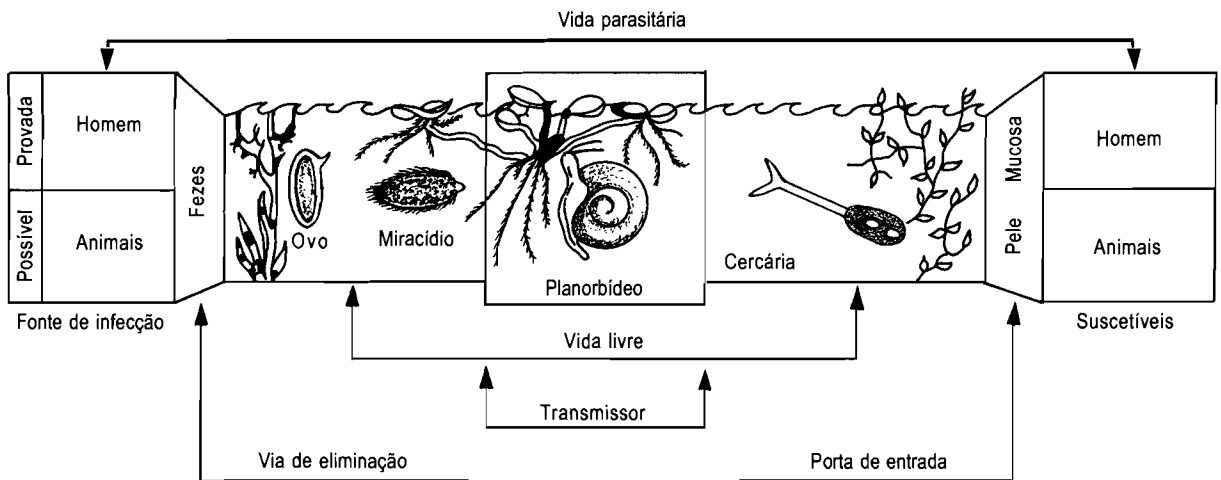



Fig. 22.10 — *Esquema da cadeia epidemiológica do* Schistosoma mansoni *(segundo Barbosa, F.S. in Cunha, A.S., Esquistossomose mansoni, 1970).*

Fonte: Paraense, 1986.

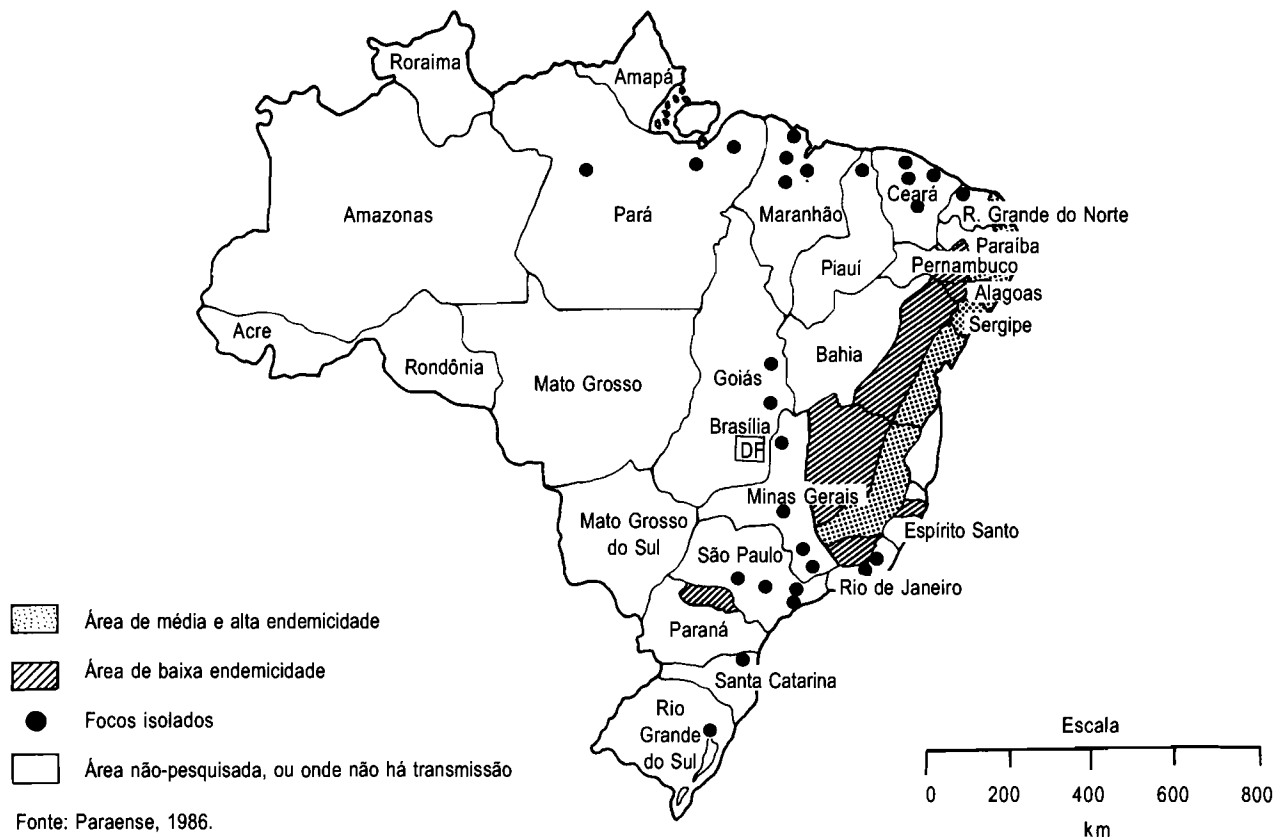



Fig. 22.11 — *Área de endemicidade da esquistossomose — Brasil (1999).*

hospedeiro definitivo, que tem real importância na epidemiologia, é o humano. Roedores, marsupiais, carnívoros, primatas e, recentemente, bovinos, foram encontrados com infecção natural. Algumas espécies de roedores (*Nectomys squamipes* e *Holochilus brasiliensis*) e bovinos (bezerros girolandos) foram capazes, em condições seminaturais, de manter o ciclo. Entretanto, não se tem notícia de encontro de foco de transmissão no Brasil onde não exista primariamente uma contaminação dos criadouros de caramujos com dejetos humanos.

Desta maneira, fica claro que o problema central da presença de focos de transmissão se relaciona com a contaminação fecal humana das coleções aquáticas. Existe ainda uma prática generalizada de se construir esgotos domésticos que desembocam diretamente nos criadouros, o que favorece sobremaneira a infecção dos caramujos. Por outro lado, uma certa poluição orgânica favorece a multiplicação do fitoplâncton, alimento dos moluscos, o que leva a uma acentuada proliferação dos caramujos. A propósito, ambientes naturais bem preservados apresentam baixíssimas taxas de densidade populacional de *B. glabrata.*

As chuvas apresentam efeitos variáveis, conforme a área e a espécie de caramujos em questão. Assim, nas áreas das secas do Nordeste, as chuvas ocasionam o aparecimento de inúmeros criadouros e observa-se um aumento da transmissão (*B. straminea*) no período chuvoso e logo após este período. Entretanto, em áreas endêmicas sujeitas a regime de chuvas copiosas, os caramujos são muitas vezes arrastados pela enxurrada, ficando com populações pouco densas nos criadouros. Nessas condições, a transmissão pode declinar neste período. Cabe ainda alertar que este período chuvoso pode, por outro lado, propiciar a dispersão dos caramujos pelas enchentes e a formação de novos criadouros temporários, e, deste modo, provocar um aumento da população planorbídica logo após a diminuição da intensidade das chuvas (Capítulo 58 — Exame de Vetores).

Outro aspecto importante ligado às condições ambientais se relaciona com a capacidade dos caramujos de entrarem em anidrobiose (estivação e sobreviverem por meses no barro úmido dos criadouros secos (ver Capítulo 23 — Moluscos).

A existência de clima apropriado para a transmissão e as condições socioeconômicas precárias (saneamento básico, educação sanitária etc.) permitem a manutenção da endemia nas áreas onde foi implantada e, com exceção do foco de Fordlândia, Pará, não se tem notificação de extinção de outros focos importantes de transmissão no país.

A expansão geográfica da doença é um fato preocupante, pois se considerarmos que no estado com melhores condições socioeconômicas do Brasil — o Estado de São Paulo — verificou-se nestas últimas décadas um aumento alarmante do número de focos de transmissão, imagine-se o que deve estar ocorrendo em outros estados com situações sanitárias piores. A transmissão no Estado de São Paulo é mantida por *B. tenagophila* nos vales dos rios Paraíba e Tietê. Na bacia do Paranapanema, na fronteira com o Estado

do Paraná, a transmissão se processa por intermédio da *B. glabrata*. Esta espécie também encontrada infectada no vale do Rio dos Sinos, próximo a Porto Alegre (RS), provavelmente foi introduzida recentemente.

Os fatores mais importantes relacionados com o problema da expansão da doença são migrações internas, presença de caramujos potencialmente transmissores, ausência de infra-estrutura sanitária adequada na maioria do território nacional, educação sanitária precária ou inexistente e disseminação de espécies de *Biomphalaria* suscetíveis.

Esta população menos favorecida é a que tende a migrar à procura de melhores condições de vida, seja para a periferia de centros urbanos, onde a manutenção dos mesmos costumes sanitários (fossas desembocando nos córregos etc.) vai favorecer a implantação de novos focos de transmissão, seja para colonizar novas fronteiras agrícolas ou atividades de garimpo etc. Linhagens de *S. mansoni* desses pacientes poderão se adaptar aos caramujos locais; por outro lado, estas mesmas populações migrantes poderão levar consigo os caramujos suscetíveis das regiões de origem (através de plantas aquáticas ornamentais, aquários, barcos etc.).

Os caramujos transmissores podem ainda ser disseminados por diversas maneiras, como projetos de piscicultura e "pesque-e-pague" (com os caramujos ou desovas vindo com as alevinos para os piscicultores ou com os peixes adultos para locais onde se explora o sistema "pesque-e-pague"), e também por atividades de aquariofilia, comércio de plantas aquáticas etc. Finalmente, vale acrescentar que já foram encontradas desovas de *Biomphalaria* na parte inferior das patas de aves migratórias, principalmente anseriformes (patos, marrecos etc.).

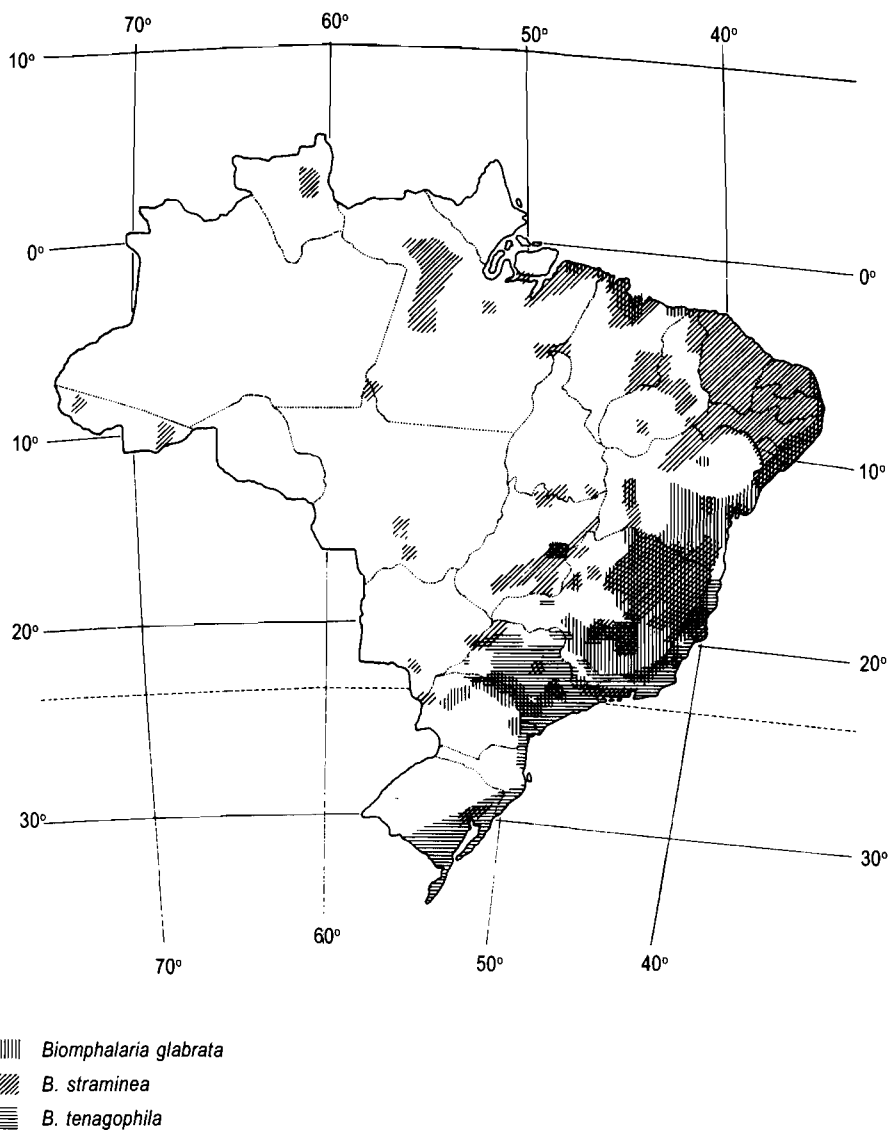



Fig. 22.12 — *Distribuição geográfica das três espécies de* Biomphalaria, *com importância epidemiológica na esquistossomose. Conforme Paraense, L. 1990. Elaborado especialmente para este livro.*

FATORES LIGADOS À POPULAÇÃO HUMANA

As modificações ambientais produzidas pela atividades humana têm papel fundamental na cadeia epidemiológica, favorecendo a proliferação dos moluscos (dispersando as espécies, criando novos hábitats como valas de irrigação ou poluindo com matéria orgânica as coleções aquáticas etc.) e, principalmente, promovendo a infecção dos mesmos através do nefasto sistema de descarga de instalações sanitárias nas coleções aquáticas peridomiciliares.

Idade

Vários trabalhos mostram que as faixas etárias mais jovens são as que apresentam a maior prevalência e as cargas parasitárias mais altas. Os fatores que explicariam este fato seriam relacionados com o sistema imunológico, sistema endócrino (hormônios sexuais) e aspectos comportamentais. Por este motivo as faixas etárias abaixo de 20 anos e acima de 5 refletem bem o perfil da doença na comunidade e servem para avaliar o efeito de medidas profiláticas. Quando ocorre carência de medicamento para se tratar toda a população infectada, deve-se dar preferência para o tratamento dos jovens.

Sexo e Raça

As diferenças de prevalência e carga parasitária entre sexo estão mais relacionadas com problemas comportamentais do que propriamente imunológicos. Quanto à raça, existem evidências sobre uma menor incidência de formas graves na raça negra.

Atividades Recreativas e Profissionais

O clima tropical exerce irresistível atração nas faixas etárias mais jovens para práticas recreativas em águas naturais. Assim, fica difícil coibir o contato com coleções aquáticas naturais em épocas de forte calor. As atividades profissionais muitas vezes obrigam o trabalhador a ter contato obrigatório com águas contaminadas (lavadeiras, trabalhadores em horticulturas, rizicultores, trabalhadores de canaviais irrigados por canais etc.).

IMUNIDADE PROTETORA EM POPULAÇÕES

Como já foi comentado, os indivíduos de área endêmica que mostram principalmente o balanço positivo de IgE com relação ao IgG4 apresentam resistência maior às reinfecções. É importante considerar que a resistência é devida mais ao balanço positivo da IgE com relação ao IgG4 do que aos níveis absolutos destes dois isotipos de imunoglobulinas. Também deve-se levar em consideração a presença de indivíduos de área endêmica que apresentam comportamento de contato com águas com cercárias e sistematicamente apresentam exames de fazes negativos. Nestes indivíduos, verifica-se o balanço positivo de IgE com relação a IgG4, produção de interferon gama e anticorpos antiparamiosina de *S. mansoni.*

VACINAÇÃO

A Organização Mundial da Saúde selecionou seis antígenos como possíveis candidatos para o desenvolvimento de uma vacina a ser empregada na esquistossomose humana: Glutationa S. Transferase (GST 28 quilodáltons), Paramosina (97 quilodáltons), IrV5[a] (65 quilodáltons), Triose Phosphatase Isomerase (TPI-Peptídeo sintético MAP_4 de 28 quilodáltons), Sm 23 (23 quilodáltons) e o Sm 14 (14 quilodáltons).

Estes antígenos são representados por duas enzimas, dois antígenos de tecido muscular e dois de proteínas de superfície do parasito. Infelizmente, testes conduzidos por outros grupos independentes em modelo animal não conseguiram reproduzir as taxas de proteção obtidas anteriormente pelos autores originais e nenhum desses antígenos atingiu o nível de proteção de 40% (com relação ao total de vermes recuperados nos grupos não imunizados). Novos esquemas de imunização, com uso de adjuvantes que poderiam ser usados no homem estão sendo testados.

TRATAMENTO

O tratamento quimioterápico da esquistossomose através das drogas mais modernas, oxamniquina e praziquantel, deve ser preconizado para a maioria dos pacientes com presença de ovos viáveis nas fezes ou na mucosa retal.

Deve-se considerar que a esquistossomose *mansoni* é uma doença resultante da reação inflamatória dos ovos nos tecidos e que, diariamente, cada casal de *S. mansoni* pode levar à formação de cerca de 200 granulomas. Desta maneira, a esquistossomose apresenta efeito acumulativo de lesões, o que pode resultar, ao longo do tempo, no aparecimento de formas graves da doença. Por outro lado, mesmo nos indivíduos com cargas parasitárias baixas, podem ocorrer complicações, como presença de ovos na medula espinhal que podem levar à paraplegia e também, devido a características peculiares do sistema imunológico individual, pode ocorrer deposição de imunocomplexos na membrana basal glomerular, gerando reações inflamatórias com graves conseqüências renais.

Em casos de indivíduos com alterações neurológicas, mulheres grávidas, doenças cardíacas graves e hepatite, deve-se estudar criteriosamente o uso de ambas as drogas.

A suposição de que os vermes mortos por quimioterapia, quando levados pela circulação porta, causariam lesões apreciáveis no fígado está descartada e, hoje em dia, não é mais considerada relevante. O tratamento quimioterápico demonstrou, em vários estudos epidemiológicos, que pode prevenir as formas graves da doença e a faixa etária mais favorecida pelo tratamento seria a de jovens de até 20 anos.

A droga até então mais usada no país tem sido a oxamniquina, que apresenta baixa toxicidade, sendo administrada em dose oral única em adultos (15mg/kg) e em crianças dividida em duas doses diárias orais de 10mg/kg, após as refeições.

A oxamniquina pertence ao grupo químico aminoalquiltolueno e seu mecanismo de ação se baseia em efeito anticolinérgico, o qual aumenta a motilidade do parasito, como também na inibição de síntese de ácidos nucléicos. Nas cepas já descritas como resistentes à droga esse efeito de ini-

bição da síntese protéica de ácidos nucléicos é reversível, enquanto nas linhagens suscetíveis esta alteração é irreversível.

Os efeitos colaterais mais evidentes são alucinações e tonteiras, excitação e até mesmo mudanças de comportamento, que só permanecem por um período de seis a oito horas após administração do medicamento. Deve-se, assim, tratar com muito critério ou mesmo trocar de droga em pacientes com manifestações neuropsíquicas.

Trabalhos recentes mostram que, no esquema terapêutico descrito, ocorre falha na cura parasitológica em apreciável número de pacientes tratados (cerca de 45%). Nessa posologia há uma diminuição da população de vermes, de tal maneira que fica difícil de ser detectada por vários exames de fezes. A infecção nesses casos só pode ser detectada pela biópsia retal. Novos esquemas terapêuticos devem ser pensados com doses maiores da oxamniquina. Por outro lado, como a droga atua nas formas evolutivas da pele e dos pulmões, os indivíduos tratados com 50mg/kg, nos primeiros dias após forte suspeita de infecção, se curaram, enquanto os parceiros que participaram do mesmo processo de infecção apresentaram a doença muitas vezes de forma grave. É importante considerar que, apesar das dificuldades do diagnóstico preciso nesta etapa, se houver uma suspeita bem fundamentada de infecção por cercárias, vale a pena o tratamento, na primeira semana após o contato, pois a cura nesta fase previne a postura dos ovos, elementos fundamentais da patogenia.

O tratamento em larga escala com a oxamniquina foi feito em extensas áreas do país pelo Ministério da Saúde, originalmente PECE (Programa Especial de Controle da Esquistossomose) e atualmente PCE (Programa de Controle da Esquistossomose), atingindo milhões de pessoas e a cura e/ou a diminuição acentuada da carga parasitária resultaram em baixa significativa da prevalência e do número de casos graves da doença (formas hepatoesplênicas). No gênero *Schistosoma* a oxamniquina tem ação específica contra o *S. mansoni*.

O praziquantel é uma droga que atua contra todas as espécies do gênero *Schistosoma* que infectam o homem. Pertence ao grupo químico isoquinolino-pirazino, estrutura química esta que dificulta a ocorrência de resistência cruzada com oxamniquina. O esquema terapêutico que mostra melhor eficácia é a dose oral diária de 60mg/kg por três dias consecutivos. Os efeitos colaterais são pouco intensos e passageiros, e a dor abdominal, cefaléia e sonolência constituem-se as mais importantes. O praziquantel atua também nas formas jovens do parasito. Apresenta ainda forte dependência com a resposta imune específica no processo de eliminação dos vermes. A droga atua, principalmente, lesando o tegumento do parasito, expondo assim antígenos-alvo da resposta imune. Mostrou-se também que o conteúdo de glutationa (importante no processo de desintoxicação entre outras funções) é altamente reduzido pela ação da droga.

O esquema terapêutico mencionado anteriormente leva à cura de cerca de 90% dos pacientes tratados e avaliados pela biópsia retal e pelo exame de fezes. Este medicamento foi a princípio utilizado no Brasil para tratamento de cestódeos. Hoje em dia o Ministério da Saúde (Fiocruz) já está produzindo a droga para uso no tratamento da esquistossomose *mansoni*.

PROFILAXIA

A esquistossomose mansoni tem no homem seu principal hospedeiro definitivo e as modificações ambientais produzidas pela atividade humana favorecem a proliferação dos caramujos transmissores. As condições inadequadas de saneamento básico são o principal fator responsável pela presença de focos de transmissão. É uma doença tipicamente condicionada pelo padrão socioeconômico precário que atinge a maioria da população brasileira. A presença de caramujos transmissores ou potencialmente transmissores, em uma vasta área do território nacional ligada às intensas migrações das populações carentes das áreas endêmicas à procura de empregos ou melhoria de condições de vida, aponta fortemente para formação de novos focos de transmissão. Esta situação resultaria na ampliação da já extensa área onde a doença se instalou. Essas considerações só permitem a inferência de que o controle e, quiçá, a erradicação da doença no Brasil, se situam em futuro remoto.

Apesar desta situação, é importante salientar que cada foco de transmissão tem características próprias e que a estratégia de controle tem de levar em conta estas peculiaridades. Assim, em pequenos focos, restritos às vezes a uma única coleção aquática, o aterro ou a canalização deste criadouro pode resultar na extinção do foco. As medidas profiláticas gerais são:

TRATAMENTO DA POPULAÇÃO

Vários trabalhos epidemiológicos mostram que o tratamento em larga escala (todos os casos positivos) ou seletivo (faixas etárias mais jovens) resultaram na redução significativa das formas hepatoesplênicas. No Brasil, o programa governamental que se propôs controlar a doença, principalmente através da quimioterapia em larga escala (oxamniquina), mostrou que, após o tratamento de mais de três milhões de indivíduos das áreas endêmicas do Nordeste, ocorreu uma acentuada redução da prevalência e morbidade da doença nessa região. Entretanto, os trabalhos epidemiológicos mostram que, após suspensão do tratamento, ocorre, em poucos anos, a volta dos índices de prevalência anteriores.

SANEAMENTO BÁSICO

É, sem dúvida, a medida que resulta em benefícios duradouros para a comunidade. É imprescindível que se acentue que o saneamento básico com construção de rede de esgotos e tratamento de água não vai prevenir somente a transmissão da esquistossomose, mas de todas as outras doenças de veiculação hídrica decorrentes de poluição fecal, como: salmoneloses, hepatites, giardíase, amebíase etc. Pela abrangência sanitária desta medida profilática e pela perenidade de seus efeitos, o argumento de custo elevado se torna pífio, pois o retorno em qualidade de vida da população torna este custo muito baixo. A Constituição garante o direito a condições adequadas de saúde para o cidadão e isto só pode ser alcançado com o saneamento básico.

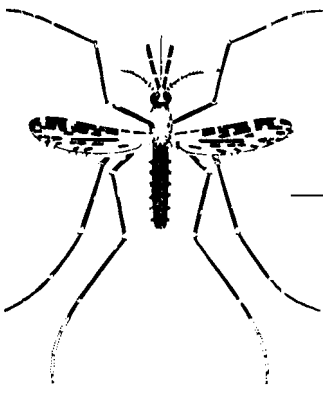
COMBATE AOS CARAMUJOS TRANSMISSORES

Ver Combate aos Caramujos no Capítulo 23 — Moluscos.

Produtos Cercaricidas de Uso Tópico

Existem substâncias que, aplicadas na pele, impedem a penetração cercariana. O uso de tais produtos jamais poderia ser preconizado para uso rotineiro. Só se justificaria o uso desses produtos em ocasiões especiais, como em operários que fazem limpeza em canais com caramujos positivos, campanhas militares etc. Por outro lado, este conceito de uso tópico tem de ser revisto, pois estas substâncias podem ser absorvidas pelas pele e causar efeitos tóxicos.

CONCLUSÕES GERAIS

Em resumo, apesar da complexidade do problema de controle da doença no país, é bom enfatizar que cada foco de transmissão apresenta características próprias e que algumas medidas profiláticas específicas podem ser adotadas visando minorar o problema. Deve-se ainda ressaltar que, no contexto geral, o saneamento básico, a educação sanitária e o tratamento dos doentes são as medidas que, no momento, apresentam melhor eficácia no controle da transmissão e da morbidade da doença.

Moluscos Transmissores do *Schistosoma mansoni* 23

*Fernando Schemelzer de Moraes Bezerra**

INTRODUÇÃO

A presença de um hospedeiro intermediário participando da cadeia de transmissão de uma doença, como é o caso da esquistossomose, faz com que diversos aspectos como desenvolvimento, crescimento, alterações imunológicas, bioquímicas, citológicas etc. ocorridos nesses hospedeiros tenham importância na elaboração de estratégias usadas para combate e controle. Assim, torna-se importante o estudo desses seres milenares que são os caramujos transmissores da esquistossomose mansoni no Brasil.

Quanto à antiguidade e a origem desses moluscos, na história da evolução das espécies no planeta, cabe citar a síntese do Dr. Lobato Paraense: Os registros geológicos mais antigos para os moluscos da família Planorbidae comprovam sua presença na Europa e nos EUA desde o período Jurássico, há cerca de 160 milhões de anos. Como as conchas do Jurássico não apresentam diferenças notáveis em comparação com a de períodos geológicos ulteriores, ou da fauna moderna, é óbvio que a família deve ter existido em períodos geológicos mais antigos, pelo menos desde o Triásico, há 200 milhões de anos, quando apenas despontavam os dinossauros, e 40 milhões de anos antes de aparecerem os primeiros traços de mamíferos. Desde então extinguiram-se os dinossauros e inúmeras famílias de animais e vegetais, enquanto os planorbídeos sobrevivem até hoje, ocupando as águas continentais de todo o planeta entre as latitudes 70 N e 40 S. Durante esses 200 milhões de anos resistiram às mais drásticas alterações ambientais, acumulando uma experiência evolucionária geradora de vasto repertório de estratégias de sobrevivência, que incluem as capacidades de autofecundação, estivação, hibernação, diapausa, enterramento no solo e altíssima prolificidade.

CLASSIFICAÇÃO

Os caramujos transmissores da esquistossomose mansoni no Brasil pertencem ao:

- **Filo Mollusca** (animais de corpo mole, não-segmentado, coberto por um manto, pé ventral, cabeça anterior e geralmente abrigado por uma concha).
- **Classe Gastropoda** (*gaster* = ventre + *podos* = pé, ou seja, superfície ventral lisa e achatada que adere ao substrato em forma de sola, permitindo por deslizamento a locomoção do animal).
- **Subclasse Pulmonata** (possuem um saco pulmonar de abertura contrátil, o pneumóstomo, são hermafroditas e geralmente ovíparos).
- **Ordem Basommatophora** (*basis* = base + *ommatos* = olho + *pherein* = portar, ou seja, os dois olhos estão junto à base dos tentáculos).
- **Família Planorbidae** (concha geralmente planispiral, isto é, enrolada em espiral plana).
- **Gênero *Biomphalaria*** (*bis* = dois + *omphalos* = umbigo. São discóides e apresentam uma depressão que lembra o umbigo).

Já foram identificadas dez espécies pertencentes ao gênero *Biomphalaria* no Brasil. São elas: *B. glabrata, B. tenagophila, B. straminea, B. amazonica, B. peregrina, B. occidentalis, B. intermedia, B. schrammi, B. oligoza e B. kuhniana*. Destas, apenas as três primeiras foram encontradas eliminando cercárias na natureza, sendo, portanto, transmissoras da esquistossomose mansoni nas Américas. A *B. amazonica* e a *B. peregrina* foram infectadas em laboratório, mas nunca foram encontradas com infecção natural (Fig. 23.1). (ver Capítulo 58 — Exame de Vetores).

A classificação por meio da morfologia da concha é muito precária; a identificação correta das espécies deve ser feita também pela anatomia dos órgãos internos do molusco e por especialista competente (Figs. 23.2 até 23.6). Nova técnica para identificação de moluscos (e também usada para identificação de helmintos, insetos etc.) tem-se mostrado como uma ferramenta auxiliar de grande valor. Trata-se da análise de polimorfismo de seqüência da região espaçadora interna do fragmento obtido com enzimas de restrição. A extração do DNA é feita num fragmento da região podal do molusco.

*Desejo agradecer ao Dr. Wladjmir Lobato Paraense e ao Prof. Paulo Marcos Zech Coelho pela leitura deste capítulo e sugestões oferecidas.

Fig. 23.1 — *Distribuição geográfica das espécies e subespécies de moluscos do gênero* Biomphalaria *no Brasil. A:* B. amazonica; *G:* B. glabrata; *I:* B. intermedia; *K:* B. kuhniana; *O:* B. oligoza; *Oc:* B. occidentalis; *P:* B. peregrina; *S:* B. straminea; *Sc:* B. schrammi; *T:* B. tenagophila; *TG:* B. tenagophila guaibensis. *Segundo Souza & Lima (1990).*

BIOLOGIA

Os caramujos pertencentes ao gênero *Biomphalaria*, apresentam concha discoidal de tamanho variado até cerca de 40mm de diâmetro, hemolinfa vermelha devido à hemoglobina, e tubo renal em J. Possuem sistemas respiratório, circulatório, digestivo, excretor, nervoso, e sistema genital masculino e feminino (Fig. 23.2 e 23.3).

O hábitat de preferência da *Biomphalaria* para colonização é de microflora rica, bastante matéria orgânica, boa insolação, temperatura média da água entre 20°C e 26°C, pH neutro tendendo a alcalino, salinidade abaixo de 3 por 1.000, pouca turbidez e velocidade da água inferior a 30cm/s, com leito raso, lodoso ou rochoso e vegetação enraizada mais próxima das margens.

A alimentação é a base de folhas e outros órgãos de plantas aquáticas, algas, bactérias, lodo, excrementos de outros animais etc.

Ciclo Biológico

Embora sejam hermafroditas, podendo autofecundar-se, os caramujos têm preferência pela reprodução cruzada. A partir de 30 dias de idade, o caramujo atinge a maturidade sexual e ovipõe, embora tenha sido observada oviposição em indivíduos precoces de *B. glabrata* com 18 dias de idade e em *B. straminea* com 24 dias. Os ovos são contidos em massas gelatinosas, que podem conter até mais de 100 ovos. As posturas são realizadas quase que diariamente, geralmente à noite, e as desovas são depositadas em qualquer estrutura sólida submersa, como plantas, paredes, pedras, madeira, concha de outros moluscos e até mesmo vasilhames de plástico e pedaços de isopor encontrados em coleções aquáticas poluídas. A eclosão dos novos caramujos ocorre aproximadamente sete dias após a postura. O tamanho do molusco tem relação com a densidade populacional e as condições das águas. Em águas correntes o tamanho médio é menor que em águas paradas, onde se concentra mais alimento.

DESCRIÇÃO DAS PRINCIPAIS ESPÉCIES

Biomphalaria glabrata (Say, 1818)

Principal espécie hospedeira do *Schistosoma mansoni* no Brasil, é a mais suscetível e se infecta com todas as li-

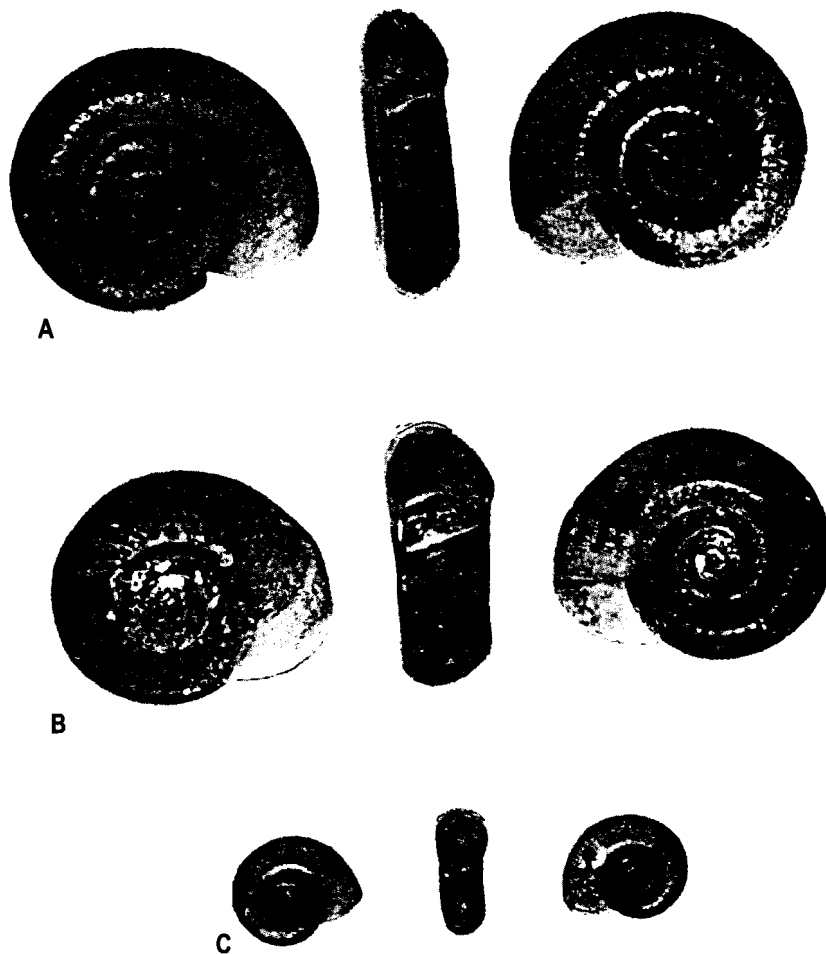



Fig. 23.2 — *Conchas de* Biomphalaria glabrata *(A),* B. tenagophila *(B) e* B. straminea *(C).(x2). — Segundo Paraense (1970).*

nhagens geográficas do *S. mansoni*. Maior molusco da família Planorbidae, sua concha pode atingir 40mm de diâmetro, 11mm de largura com seis a sete giros. Apresenta-se com uma periferia arredondada com tendências para a direita e o lado direito mais escavado que o esquerdo. A principal característica da sua anatomia interna é a presença de uma crista renal pigmentada localizada ao longo da superfície ventral do tubo renal em indivíduos adultos (Fig. 23.4A) e uma linha pigmentada em indivíduos jovens (Fig. 23.4B).

Encontrada numa faixa contínua em todos os estados brasileiros situados entre o Rio Grande do Norte e o Paraná (introduzida recentemente no Rio Grande do Sul), estando presente também em algumas áreas do Pará, Maranhão e Piauí. Constitui o mais eficiente vetor da esquistossomose mansoni nas Américas, tendo sido encontrada em ambientes naturais com taxas de positividade de até 80%. Um exemplar infectado pode eliminar até 18 mil cercárias por dia!

Biomphalaria tenagophila (Orbigny, 1818)

Concha com até 35mm de diâmetro, 11mm de largura com sete a oito giros. Apesar de a carena estar presente nos dois lados, é mais acentuada à esquerda, embora sua nitidez seja variável, indo de quase imperceptível a bem angulosa. Apresenta giro central mais à esquerda, sendo este lado mais côncavo que o direito. Quanto à anatomia interna, esta espécie é bastante semelhante à *B. glabrata*. Embora seu tubo renal seja um pouco mais longo, difere basicamente pela ausência da crista e linha renal presentes em *B. glabrata*.

A sua distribuição está mais restrita ao sul do Brasil, sendo encontrada desde o sul da Bahia, leste do Rio de Janeiro até o Rio Grande do Sul. Geralmente assinala taxas de infecção muito baixas. Espécimes eliminando cercárias têm sido encontrados em regiões como o Vale do Paraíba e Tietê, em São Paulo, São Francisco do Sul, em Santa Catarina, e em focos isolados de Minas Gerais e do Rio de Janeiro. Nesta espécie, de maneira geral, se apresenta o fenômeno da adaptação da cepa do parasito à linhagem local do caramujo. Entretanto, exceções existem, como, por exemplo, *B. tenagophila* de Cabo Frio-RJ, onde não existe transmissão, chega a ser 100% suscetível à cepa SJ de *S. mansoni* oriunda de *B. tenagophila* do Vale do Paraíba-SP.

Biomphalaria straminea (Dunker, 1848)

A menor das três espécies, apresenta concha com até 16,5mm de diâmetro, 6mm de largura, cinco giros e paredes laterais arredondadas. Abertura ovóide ou arredondada,

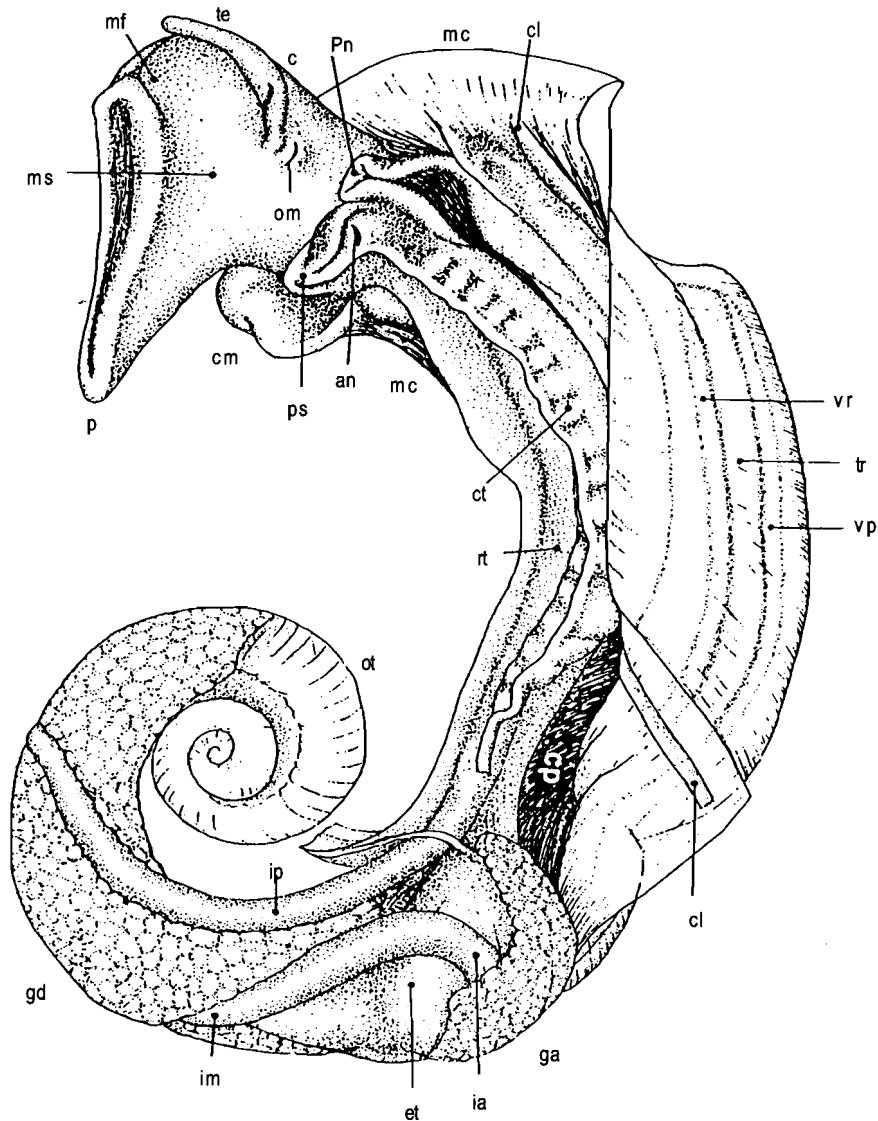



Fig. 23.3 — *Animal de* Biomphalaria, *visto do lado esquerdo, com o manto parcialmente levantado. an: ânus; c: cabeça; cl: crista dorsolateral; cm: colar do manto; cp: cavidade pulmonar; ct: crista retal; et: estômago; ga: glândula de albúmen; gd: glândula digestiva; ia: intestino anterior; im: intestino médio; ip: intestino posterior; mc: músculo columelar; mf: mufla; ms: massa cefalopodal; om: orifício genital masculino; ot: ovoteste; p: pé; pn: pneumóstoma; ps: pseudobrânquia; rt: reto; te: tentáculo; tr: tubo renal; vp: veia pulmonar; vr: veia renal. — Segundo Paraense (1975).*

com uma leve angulação à esquerda e lado direito tendendo a aplanar-se. A principal característica da anatomia interna é a presença de um enrugamento transversal nas paredes dorsal e esquerda da vagina (Fig. 23.5), ausente em *B. glabrata* (Fig. 23.6). O rim não apresenta crista.

Encontrada em quase todas as bacias hidrográficas do Brasil. É a espécie predominante no Nordeste do país, tendo sido também responsável por focos em Fordlândia, no Pará, e em Goiânia. Apesar de apresentar taxas muito baixas de infecção (menos de 1%) a densidade desse molusco nos criadouros do nordeste é bastante alta. Ocorre uma notável dependência entre as linhagens geográficas do parasito e as cepas locais de *B. straminea*. Assim, só se conseguem infectar caramujos *B. straminea* do Ceará com a cepa local do *S. mansoni*.

FATORES AMBIENTAIS QUE AFETAM A EVOLUÇÃO DO *S. MANSONI* NOS MOLUSCOS HOSPEDEIROS

Fatores ambientais têm mostrado influência sobre as formas larvárias intracaramujo do *S. mansoni*. Foi demonstrado o fenômeno da parada temporária de desenvolvimento parasitário quando o molusco, por desidratação, entra em anidrobiose. Este processo, que só ocorre de forma lenta e progressiva na natureza, faz com que o metabolismo do molusco caia acentuadamente, reduzindo o seu peso corpóreo de 1/6 a 1/7 do seu volume normal e segregando uma camada de muco que obstrui a abertura da concha, para evitar maiores perdas de líquido. Caramujos infectados, tendo o parasito na fase de esporocisto materno ou primário na estação

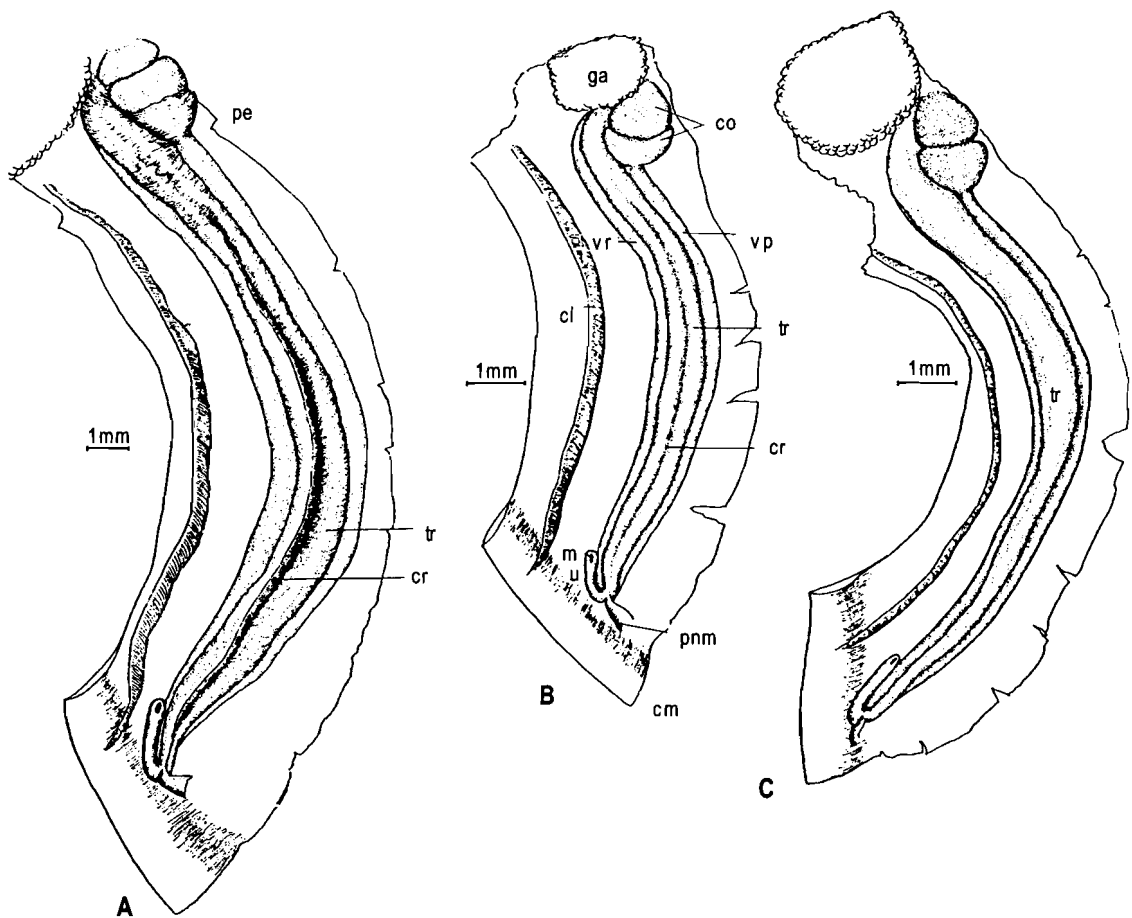



Fig. 23.4 — *Órgãos do manto de* Biomphalaria, *situados no teto da cavidade pulmonar. Em A, aparece a crista renal pigmentada (cr) de* B. glabrata *adulta; em B, a linha pigmentada (cr) no lugar da futura crista em* B. glabrata *jovem com 9 mm de diâmetro; em C, o tubo renal liso de* B. straminea *adulta. O mesmo aspecto liso e escassamente pigmentado observa-se nas outras espécies de* Biomphalaria. *cl: crista lateral do manto; cm: colar ou borda do manto; co: coração; cr: crista renal ou linha pigmentada; ga: glândula do albúmen; m: meato do ureter; pe: pericárdio parcialmente retirado; pn: pneumóstoma, tr: tubo renal; u: ureter; vp: veia pulmonar; vr: veia renal. — Segundo Paraense (1970).*

seca, entram em latência (estivação) juntamente com o parasito. Com o retorno das chuvas, ambos, caramujo e parasito, voltam a ter desenvolvimento normal, chegando à fase de eliminação de cercárias. Porém, naqueles caramujos nos quais a infecção na estação seca se encontra na fase de esporocisto secundário, ou de eliminação de cercárias, ocorre autocura. Em ambos os casos o índice de mortalidade é muito alto.

Fatores como temperatura, densidade populacional e radiação são também responsáveis por alterações comportamentais nos moluscos.

Sistema de Defesa dos Moluscos

A especificidade na relação entre parasito e hospedeiro intermediário sugere complexos mecanismos adaptativos. Neste processo de interação Trematoda-caramujo existe um componente de grande importância que é o sistema de defesa interno do molusco. Este sistema é diferente do sistema imune de mamíferos porque faltam linfócitos, imunoglobulinas, sistema de complemento e respostas a antígenos específicos. Apesar da ausência destes elementos, ele é capaz de discriminar claramente entre o próprio e o não-próprio e pode eliminar doses maciças de bactérias vivas injetadas. O sistema compreende elementos celulares e humorais que agem juntos na destruição do não-próprio. A resposta celular é formada por quatro diferentes tipos de células. Três delas são as chamadas células fixas ou não-circulantes, que são: células endoteliais bloqueadoras de antígenos, células reticulares e células do poro. As células bloqueadoras de antígenos presentes nos espaços hemolinfáticos impedem a disseminação de microrganismos e os apresentam às células fagocitárias móveis. As células reticulares estão presas aos tecidos por fibrilas extracelulares e têm uma alta capacidade de endocitar partículas de material não-próprio. As células do poro estão diretamente ligadas às células reticulares e têm um papel seletivo na endocitose de proteínas.

O mais proeminente papel de defesa contra as larvas Digenea é desenvolvido por células móveis denominadas hemócitos. São encontrados circulando na hemolinfa e por

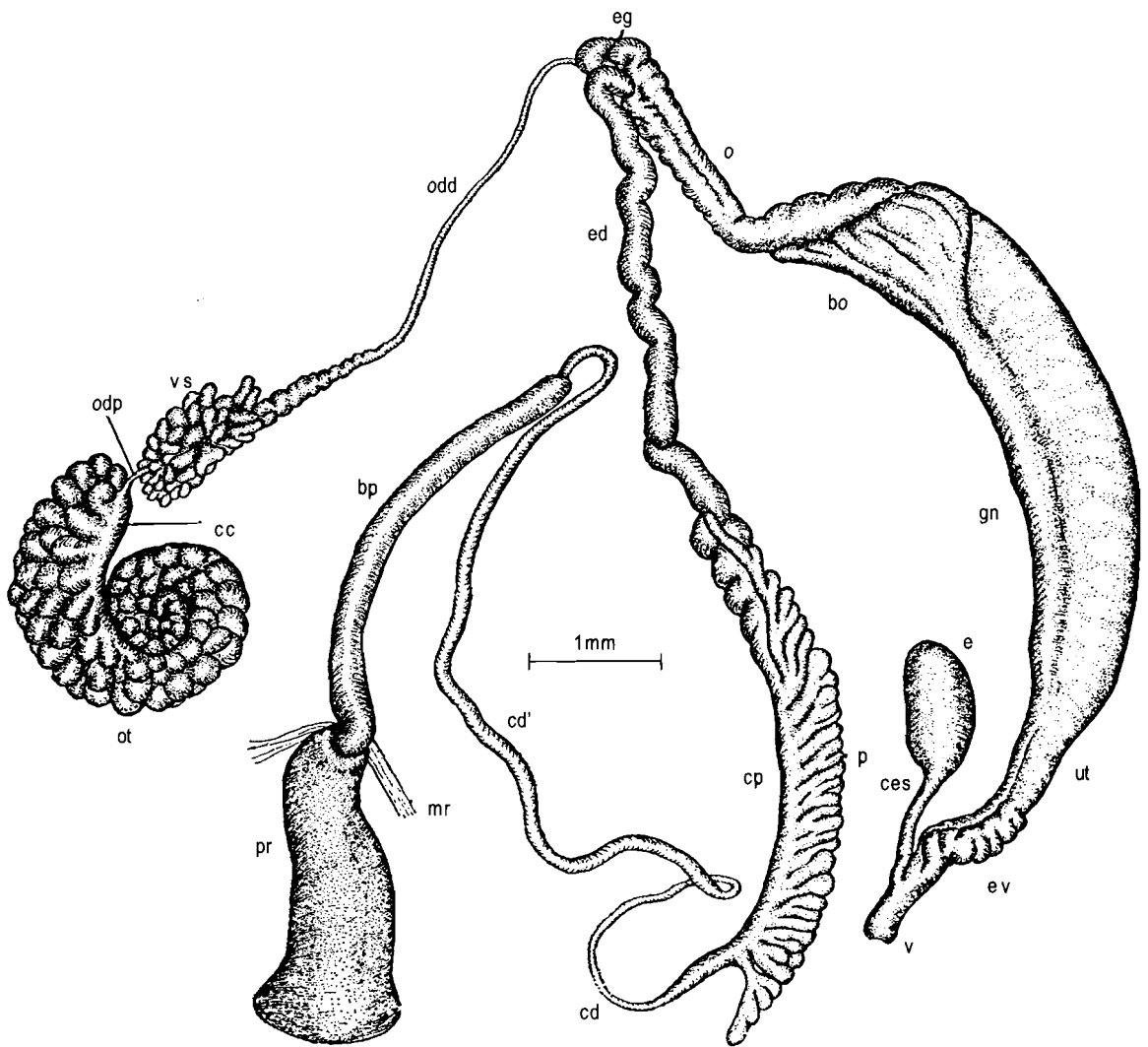



Fig. 23.5 — *Sistema genital de* Biomphalaria straminea. *ev: enrugamento vaginal; bo: bolsa do oviduto; bp: bainha do pênis; bv: bolsa vaginal; cc: canal coletor do ovoteste; cd: segmento proximal do canal deferente; cd': segmento distal do canal deferente; ces: canal da espermateca; cp: canal prostático; e: espermateca; ed: espermiduto; eg: encruzilhada genital; ga: glândula do albúmen; gn: glândula nidamental; mr: músculo retrator complexo peniano; o: oviduto; odd: segmento distal do ovispermiduto; odp: segmento proximal do ovispermiduto; ot: ovoteste; p: próstata; pr: prepúcio; ut: útero; v: vagina; vs: vesícula seminal. — Segundo Paraense (1970).*

possuírem os caramujos sistema vascular aberto, os hemócitos se movem livremente para dentro e fora dos tecidos. Devido à sua alta mobilidade, desenvolvem uma vigilância contínua nos tecidos. Os hemócitos apresentam heterogeneidade morfológica e bioquímica. Alguns são denominados *round cells* ou hialinócitos e têm um núcleo grande para o tamanho do citoplasma, pouca estrutura lisossomal e mostram pouca tendência a expandir em vidro, formar pseudópodes ou fagocitar objetos. Outros são chamados granulócitos, têm relativamente mais citoplasma e lisossomos, formam pseudópodes e são ativos em fagocitose. Utilizando cepas suscetíveis e resistentes de caramujos *B. glabrata* e *B. tenagophila* demonstrou-se não haver diferenças significativas no número de células fagocitárias, nem entre cepas da mesma espécie, nem mesmo entre espécies diferentes.

A resposta humoral também ocorre nos caramujos de maneira diferente dos vertebrados. Em invertebrados, que não produzem imunoglobulinas, o reconhecimento é mediado por lectinas. As lectinas são proteínas com habilidade de se ligar a carboidratos de maneira específica e reversível. Estas lectinas são sintetizadas por hemócitos e estão presentes no plasma, onde imobilizam o objeto estranho por aglutinação. A presença de lectinas no plasma de *B. glabrata*, que tem receptores para carboidratos, que ocorrem também na superfície de esporocistos, sugere a base da interação entre hemócito-esporocisto de *S. mansoni* (Fig. 23.7). Por outro lado, existe a ocorrência de açúcares idênticos nos hemócitos de ambas as cepas, suscetível e resistente, principalmente fucose, N-acetil-galactosamina, N-acetil-glucosamina, galactose, glucose e manose. A presença ou ausência de opsoninas solúveis na hemolinfa permite a

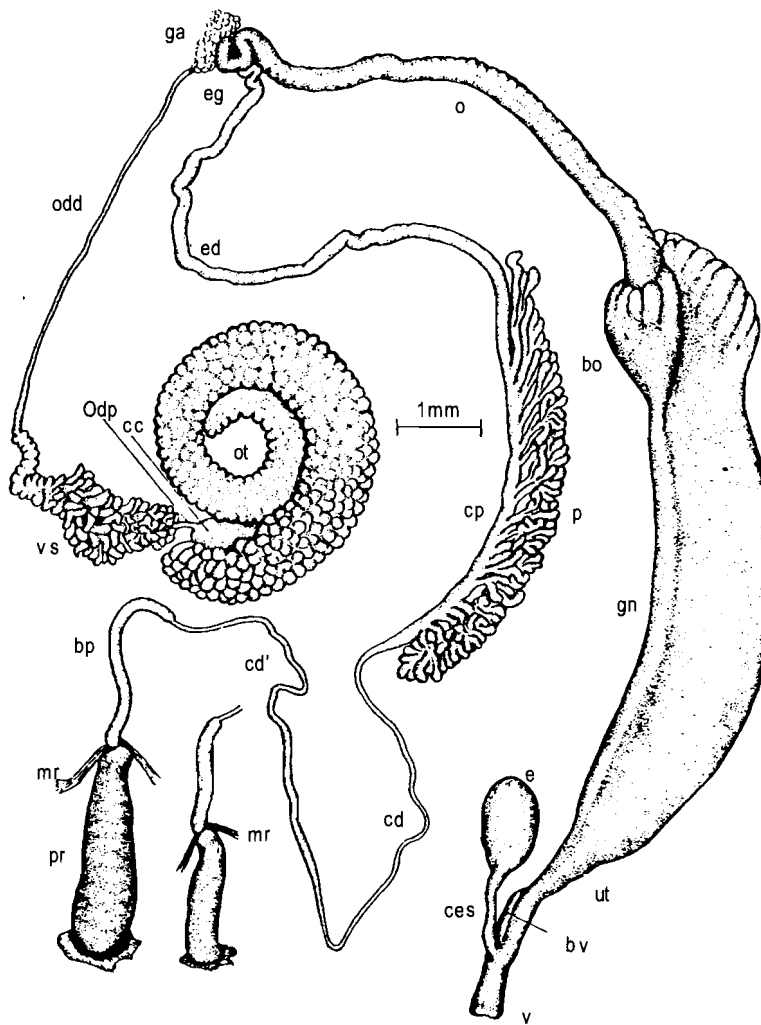



Fig. 23.6 — *Sistema genital de* Biomphalaria glabrata. *Algumas abreviaturas como na Fig. 23.5.*

interação hemócito-parasito e determina se uma cepa de *B. glabrata* é resistente ou não a uma dada cepa de *S. mansoni.*

Estudos sobre a atividade fagocitária dos hemócitos de moluscos indicam que os fatores plasmáticos não são universalmente requeridos, embora a eficácia do reconhecimento de partículas estranhas aumente na presença destes fatores. A presença de aglutininas (opsoninas) foi demonstrada no plasma de duas linhagens de *B. glabrata* resistentes que se ligavam a esporocistos fixos de *S. mansoni*, e essas aglutininas estavam ausentes em três linhagens de *B. glabrata* suscetíveis.

Antígenos de superfície do esporocisto de uma cepa de *S. mansoni*, de 27, 39, 40 e 70kDa, reagiram com epítopos de hemócitos resistentes, enquanto somente um antígeno de superfície de 70kDa foi reconhecido por epítopos de uma cepa suscetível de *B. glabrata*.

As citocinas, que têm variadas funções nos vertebrados, onde agem nos sistemas nervoso, endócrino e imunológico, parecem também estar presentes nos invertebrados. A IL-1, que nos vertebrados está presente em processos inflamatórios, na regulação de síntese de proteínas e diferenciação celular, nos moluscos, é produzida nos tecidos nervosos. Esta produção está relacionada com fatores como estimulação dos hemócitos, estimulação da proliferação celular, fagocitose e produção de O_2. Caramujos de linhagens suscetíveis de *B. glabrata* têm significativamente menos sIL-1 (molécula tipo IL-1 dos vertebrados, produzida pelos moluscos) no seu plasma do que os de linhagens resistentes. Além disso, os caramujos resistentes mantêm quantidades significativamente mais altas de sIL-1 após exposição ao *S. mansoni*, do que os caramujos de linhagens suscetíveis.

A morte do esporocisto parece ocorrer por produção e liberação de peroxidase, superóxido e peróxido de hidrogênio, que foram encontrados dentro da cápsula formada quando do encapsulamento do parasito. Esses metabólitos são fatais para esporocistos de *S. mansoni,* quando incubados *in vitro*. A presença da peroxidase na morte do parasito sugere que ocorra uma citotoxicidade mediada por hemócito, um processo similar à citotoxicidade celular mediada anticorpo-dependente (ADCC), que ocorre nos mamíferos. Um outro

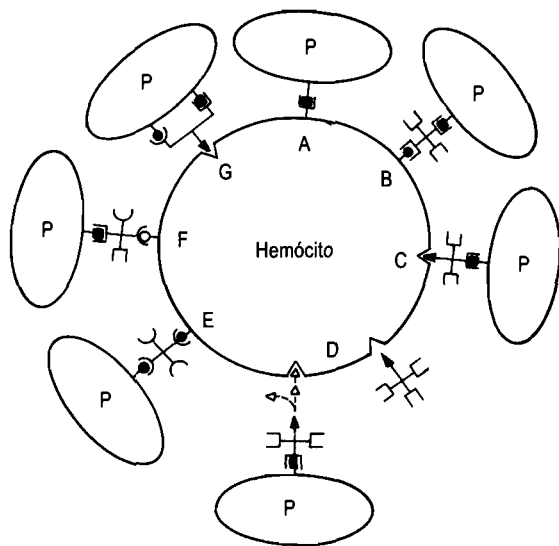



Fig. 23.7 — *Modelo esquemático de reconhecimento por hemócitos de parasitos incompatíveis. P — Parasito ≻ sítio de ligação de polipeptídeo ⊸ polipeptídeo; ⊐⊥⊏ molécula de reconhecimento ■ cadeia carboidrato ◄ região de ligação do receptor multivalente ⊐ sítio de ligação do carboidrato ≺ receptor específico para reconhecimento molecular.*

mecanismo que também causaria a morte do esporocisto seria de natureza mecânica. A pseudopodia agressiva dos hemócitos de caramujos resistentes pode destruir diretamente o tegumento do parasito, uma estrutura necessária para aquisição de nutrientes e manutenção do balanço osmótico.

Já está bem comprovado nas formas parasitárias do hospedeiro vertebrado que a presença de determinantes antigênicos semelhantes ao do hospedeiro na superfície do parasito levaria a um não-reconhecimento pelo sistema de defesa do hospedeiro. As larvas de trematódeos também se utilizam de imunoevasão, como estratégia para fugir da ação do sistema de defesa intramolusco. Já foi demonstrado que a lesão da superfície dos esporocistos provavelmente promoveria a exposição de antígenos não-próprios resultando em destruição de estruturas parasitárias por ação de enzimas de lisossomos dos hemócitos ativados.

Duas são as estratégias usadas pelos trematódeos para adquirir determinantes antigênicos do hospedeiro e, conseqüentemente, evadir-se da resposta: o disfarce ou mimetismo molecular, cujo princípio é a síntese pelo parasito de determinantes antigênicos semelhantes ao do hospedeiro e o mascaramento antigênico, no qual os esporocistos absorveriam em sua superfície antígenos do plasma do hospedeiro, como hemaglutininas e componentes plasmáticos solúveis.

CONTROLE E COMBATE AOS CARAMUJOS TRANSMISSORES

Em 1976, quando existiam aproximadamente oito milhões de brasileiros esquistossomóticos, foi criado pelo Governo Federal o Programa Especial de Controle da Esquistossomose no Brasil (PECE), hoje chamado Programa de Controle da Esquistossomose (PCE). Este programa tinha como objetivo controlar a esquistossomose no país, mediante terapêutica específica, complementada por atividade de educação sanitária em caráter intensivo e aplicação de medidas antiplanorbídeas. Foi implementado em seis estados do Nordeste: Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas e Sergipe. As medidas de combate aos moluscos tinham como meta eliminar a transmissão em focos isolados e evitar a expansão da endemia. Infelizmente, não se obteve grande sucesso neste campo, pois os caramujos do gênero *Biomphalaria* apresentam uma extraordinária capacidade adaptativa às condições ambientais como enterrar-se no fundo do criadouro por um certo tempo, ficando livres da ação dos moluscicidas e possibilitando, devido ao seu grande potencial biótico, o repovoamento do criadouro em poucos meses.

O combate aos moluscos ainda é um desafio à argúcia humana; as armas disponíveis variam desde o emprego de substâncias químicas ao controle biológico, como veremos a seguir.

Moluscicidas de Origem Química

O uso de moluscicidas sem especificidade de ação contra *Biomphalaria* causa uma significativa alteração no ecossistema aquático. Mais de 7.000 produtos químicos já foram testados como moluscicidas. Entre eles estão: sulfato de cobre, Frescon, Gramaxone, hidróxido de cálcio etc. O mais usado até hoje é a niclosamida ou "Bayluscid". Embora seja inócuo para os animais de sangue quente nas concentrações recomendadas, é tóxico para inúmeros organismos aquáticos, como peixes, larvas de insetos, fitoplâncton etc.

Moluscicidas de Origem Vegetal

Produtos das mais variadas partes originárias de vegetais, como cascas, folhas, raízes, têm apresentado ação moluscicida como: Timbó (*Serjania* sp.), Cruapé (*Paulinia pinnata*), Tingui (*Stenolobium velutinum*) etc. Nenhum deles, entretanto, tem sido usado na prática. Um produto que tem despertado interesse atualmente, extraído da casca do caju, tem apresentado uma boa ação moluscicida, apesar de não agir sobre desovas e ter se mostrado tóxico para peixes.

A aplicação de moluscicidas, além de causar um verdadeiro desastre ecológico, é muito onerosa e trabalhosa para se usar como medida rotineira nas extensas áreas de transmissão da doença. O seu uso é justificado quando aplicado em pequenos focos ou como medida estratégica para baixar temporariamente a transmissão em campanhas profiláticas.

Modificação nos Criadouros

A erradicação de plantas aquáticas das margens dos criadouros e o aumento da velocidade da corrente aquática podem dificultar a fixação dos moluscos. Logicamente, o aterro de pequenas coleções aquáticas e canalização de córregos vão, em alguns focos, resolver definitivamente o problema. A drenagem de alagadiços e brejos também pode auxiliar, diminuindo o número de criadouros.

Controle Biológico

Em face da legítima preocupação com a preservação ambiental que a humanidade atravessa, é muito atraente a pers-

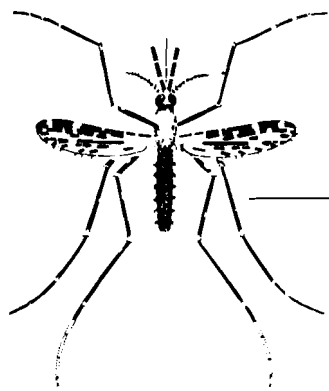
pectiva de se aplicar o controle biológico. Esse controle pode ser visto em condições naturais bem preservadas, onde a *Biomphalaria* sobrevive em populações com densidade muito baixa. Entretanto, temos que considerar o que já foi ressaltado em termos de adaptabilidade e capacidade biótica dos transmissores da esquistossomose. Muitos predadores e competidores funcionam muito bem, controlando ou mesmo erradicando populações de *Biomphalaria* em ambientes limitados nos laboratórios de pesquisa. Quando essa ação é levada a ambientes naturais, na maioria das vezes os resultados não se repetem devido a uma variação de fatores, como outras opções alimentares, presença de outros predadores e competidores etc. Na literatura, dezenas de espécies pertencentes a diversos grupos zoológicos já foram descritas como predadoras ou competidoras de *Biomphalaria*. Assim, como predadores naturais de *Biomphalaria* podemos citar algumas espécies de aves (patos, marrecos, gansos, gavião caracoleiro, pirulico — ave silvestre (*Ralidae*) da baixada maranhense que ingere mais de mil exemplares de *B. glabrata* por dia — etc.), peixes (*Tilapia*, Peixe-paraíso, Apaiari etc.), insetos (larvas de odonata, larvas de mosca *Sciomizidae*, hemípteros aquáticos etc.), quelônios (cágado e tartaruga) e sanguessugas (gênero *Helobdela*). Moluscos competidores como *Pomacea* sp. e *Marisa cornuarietis* funcionam, às vezes, como predadores, ingerindo desovas e exemplares pequenos de *Biomphalaria*. Outros caramujos, além dos já citados, como *Helisoma duryi*, tiarídeos e *B. straminea* resistente ao *S. mansoni*, já foram descritos como agentes de controle biológico de planorbídeos.

Uma abordagem que tem se mostrado promissora seria a substituição ou o deslocamento de espécies suscetíveis por outras espécies resistentes ou mesmo linhagens resistentes substituindo linhagens suscetíveis da mesma espécie. No primeiro caso, *B. straminea* resistentes têm apresentado resultados encorajadores no deslocamento de *B. glabrata* em trabalhos de campo. No caso de linhagens resistentes substituindo linhagens suscetíveis, só seria possível com *B. tenagophila* e *B. straminea*, já que não existem cepas totalmente resistentes de *B. glabrata*. Uma medida que ajudaria o sucesso dessa providência seria o uso prévio de um moluscicida. A infecção por *S. mansoni* seria um fator negativo de seleção natural para as linhagens suscetíveis, pois provoca alta mortalidade entre os caramujos e inibe a postura de ovos. Por outro lado, os cruzamentos entre linhagens suscetíveis e resistentes resultam em descendentes mais resistentes à infecção.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta luta entre *Schistosoma* e caramujo ainda vai continuar por muito tempo. Assim, no dia em que tivermos um maior respeito às pessoas, com uma política de educação em saúde voltada para o bem-estar geral, em que as condições de abastecimento d'água, saneamento básico e engenharia sanitária sejam uma realidade, principalmente nas zonas rurais e periurbanas, os moluscos transmissores da esquistossomose passarão a ter menor espaço para reprodução e a espécie humana ficará livre das demais pragas (ancilostomíases, amebíases, leptospiroses, fome, analfabetismo etc.). Para isso, precisamos tomar consciência do valor real da educação como fator de progresso, de bem-estar e de instrumento básico para esclarecimento social de nosso povo e de nossos dirigentes políticos, empresários e religiosos.

Fasciola hepatica

24

Marcos Pezzi Guimarães

INTRODUÇÃO

A *Fasciola hepatica* Lineu, 1758 é um parasito de canais biliares de ovinos, bovinos, caprinos, suínos e vários mamíferos silvestres. É encontrada em quase todos os países do mundo, nas áreas úmidas, alagadiças ou sujeitas a inundações periódicas. A *F. hepatica* foi assinalada no Brasil, pela primeira vez, em 1918, em bovinos e ovinos do Rio Grande do Sul. Atualmente já é encontrada em animais nos seguintes Estados: S. Catarina, Paraná, São Paulo, Rio de Janeiro, E. Santo, M. Gerais e M. Grosso do Sul (na Bahia ocorreram casos humanos não-autóctones). Esse verme pode, ocasionalmente, parasitar o homem e, em nosso país, já foram assinalados numerosos casos, sendo o primeiro deles, em 1958, no Mato Grosso. Posteriormente já foram encontrados dois focos: um na região do Vale do Paraíba (São Paulo) e outro em Curitiba (Paraná); casos isolados também foram vistos em Ilhéus (Bahia). Todos os casos assinalados ocorreram em regiões onde a prevalência nos animais é bastante alta, variando de 10% até 74,7% de parasitismo. A fasciolose animal está em expansão no Brasil; depois de um longo período em que ficou restrita aos Estados do Sul, alcançou o Vale do Paraíba em São Paulo, expandiu para o Mato Grosso e está sendo identificada em várias regiões de Minas Gerais. Desse modo, se forem feitos levantamentos coproscópicos humanos sistemáticos, é provável que apareçam novos casos de fasciolose.

Fora do Brasil, têm sido referidos casos humanos na Argentina, Chile, Cuba, México, Porto Rico, São Domingos, Venezuela, Uruguai, França, Inglaterra e vários outros países.

Entre os criadores de animais, esse helminto é popularmente conhecido como "baratinha do fígado".

MORFOLOGIA

O verme adulto tem um aspecto foliáceo; mede cerca de 3cm de comprimento por 1,5cm de largura e tem cor pardo-acinzentada. Apresenta uma ventosa oral (localizada na extremidade anterior), da qual segue uma faringe curta. Dessa, partem ramos cecais (um de cada lado) até a extremidade posterior. Os cecos são extremamente ramificados. Logo abaixo da ventosa oral vê-se a ventosa ventral ou acetábulo. Junto a esta, nota-se a abertura do poro genital. Esse parasito é hermafrodita, possuindo as seguintes características: aparelho genital feminino — um ovário (ramificado), oótipo, útero e glândulas vitelinas (essas são extremamente ramificadas, ocupando as partes laterais e posterior do parasito), e aparelho genital masculino — dois testículos (muito ramificados), canal eferente, canal deferente e bolsa do cirro (órgão copulador). O tegumento apresenta-se coberto por espinhos recorrentes disseminados na porção anterior do helminto (Fig. 24.1).

BIOLOGIA

HÁBITAT

Normalmente, a *F. hepatica* é encontrada no interior da vesícula e canais biliares mais calibrosos de seus hospedeiros usuais; no homem, que não é o seu hospedeiro habitual, a *F. hepatica* pode ser encontrada nas vias biliares, como também nos alvéolos pulmonares e esporadicamente em outros locais.

CICLO BIOLÓGICO

É do tipo heteroxênico, uma vez que necessita de hospedeiro intermediário; estes, no Brasil, são caramujos principalmente das espécies *Lymnaea columela* e *L. viatrix*. Em Curitiba essas espécies apresentaram (1987) os seguintes índices de infecção, respectivamente: 2,42% e 2,17%.

Os adultos põem ovos operculados que, com a bile, passam para o intestino, de onde são eliminados com as fezes. Os ovos possuem uma massa de células que, encontrando condições favoráveis de temperatura (25-30°C), umidade e ausência de putrefação, dão origem a um miracídio.

Essa forma, ainda dentro do ovo, apresenta uma longevidade de até nove meses, quando permanece em ambiente não-putrefeito e em presença de sombra e umidade. Em condições adversas, morre rapidamente. O miracídio só sai do ovo quando o mesmo entra em contato com a água e é es-

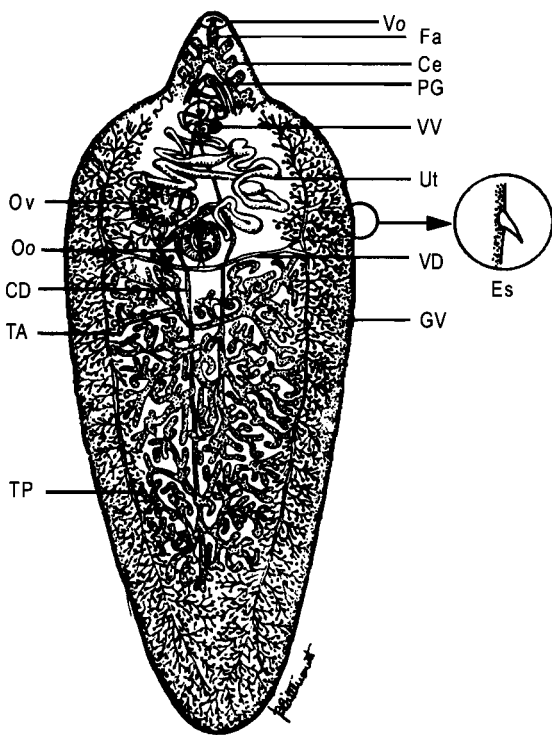



Fig. 24.1 — Fasciola hepatica: *representação esquemática de um exemplar aumentado três vezes: Vo — ventosa oral; Fa — faringe; Ce — ceco (sem o restante da representação); Pg — poro genital; VV — ventosa ventral; Vt — útero; VD — viteloduto; GV — glândulas vitelínicas; Ov — ovário; Oo — oótipo; Cd — canal deferente; TA — testículo anterior; TP — testículo posterior; Es — espinhos cuticulares (aumentados cerca de 1.000 vezes) que recobrem a cutícula do helminto.*

timulado pela luz solar. Nessas condições, o miracídio sai ativamente do ovo, levantando o opérculo e passando pelo orifício deixado. O muco produzido pelo molusco atrai o miracídio, que nada aleatoriamente na água, e ao perceber o muco se dirige para ele. Assim, pode penetrar em diversos moluscos aquáticos, porém se penetrar em algum diferente — *Physa*, por exemplo — morrerá. Só completarão o ciclo os miracídios que alcançaram a *Lymnaea*. O molusco também sofre com a penetração dos miracídios; caso penetre um grande número, ele morrerá. Três a cinco miracídios por molusco é um número ideal para a produção de cercárias. Caso não encontre o hospedeiro intermediário, morre em poucas horas. A vida média do miracídio é de seis horas. Penetrando no molusco certo, cada miracídio forma um esporocisto, que dá origem a várias (5 a 8) rédias. Essas podem dar origem a rédias de segunda geração (quando as condições do meio são adversas) ou cercárias. Desde que o miracídio penetrou no caramujo, até que inicie a liberação de cercárias, decorrem de 30 a 40 dias, à temperatura de 26°C (em temperaturas mais baixas o tempo alonga-se ou não se processa a evolução). Cada molusco libera diariamente uma média de seis a oito cercárias, durante cerca de três meses. Em observações recentes, verificou-se que cada miracídio é capaz de produzir cerca de 225 cercárias. A cercária mede 900 micra, com cauda única (não-bifurcada). Logo que sai do caramujo, nada alguns minutos e depois perde a cauda; com a secreção das glândulas cistogênicas, encista-se, aderindo na vegetação aquática ou na superfície d'água (tensão superficial da película aquática) e indo para o fundo d'água: é a forma *metacercária* (cercária encistada). O processo de encistamento decorre num tempo de 15 minutos. Essa forma permanece infectante durante três meses, em temperatura de 25-30°C; em unidade adequada e em temperaturas baixas (5°C), permanece viável até um ano. O homem (ou animal) infecta-se ao beber água ou comer verdura (agrião etc.) com metacercárias. Estas desencistam-se no intestino delgado, perfuram a parede do mesmo, caem na cavidade peritoneal, perfuram a cápsula hepática (ou cápsula de Glisson) e começam a migrar pelo parênquima hepático. Dois meses depois estão nos ductos biliares. A Fig. 24.2 é o esquema do ciclo.

Nota: Esporocistos são formas semelhantes a um saco contendo células germinativas, as quais darão origem a rédias; *rédias* são formas que já possuem abertura bucal, esboço de tubo digestivo, vendo-se também células germinativas e cercárias (Fig. 24.2).

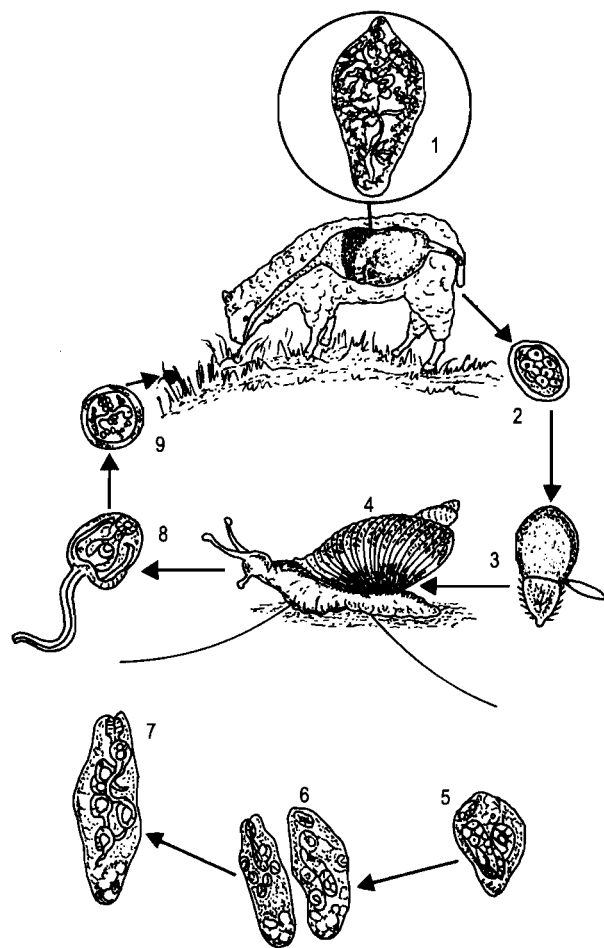



Fig. 24.2 — *Ciclo biológico da* Fasciola hepatica. *1) Verme adulto (nos ductos biliares); 2) ovo eliminado com as fezes; 3) miracídio saindo do ovo; 4)* Lymnaea sp. *onde o miracídio penetrou, dando origem às formas seguintes (5 a 8); 5) esporocisto; 6) rédias; 7) rédia contendo cercária; 8) cercária livre na água; 9) cercária (metacercária) sendo ingerida pelo carneiro. (Adaptado de Read, 1975.)*

Transmissão

Processa-se através de ingestão de água e verduras, contaminadas com metacercárias. Os animais se infectam bebendo água e alimentos (capins, gravetos etc.) contaminados com metacercárias.

PATOGENIA

A fasciolose é um processo inflamatório crônico do fígado e dutos biliares. É mais grave nos animais, nos quais "a migração simultânea de grande quantidade de formas imaturas pelo fígado causa uma hepatite traumática e hemorragias" (Freitas, 1977). Além disso, provocaria uma séria perda de peso, diminuição da produção de leite, e mesmo morte dos animais. Fêmeas grávidas ingerindo metacercárias podem ter seus fetos infectados.

No homem, por não ser o hospedeiro normal do parasito, o número de formas presentes costuma não ser elevado. Ainda assim podemos constatar alterações orgânicas provocadas pelo helminto. Essas lesões são de dois tipos: a) lesões provocadas pela migração de formas imaturas no parênquima hepático; b) lesões ocasionadas pelo verme adulto nas vias biliares. A seguir, descreveremos esses dois tipos ou fases.

Formas Imaturas

A migração do verme jovem dentro do parênquima parece que ocorre com a ajuda de ação enzimática. Assim, a liquefação dos tecidos hepáticos pela ação da enzima produzida pelo verme favorece não só a migração do verme, como a alimentação do mesmo, que é constituída de células hepáticas e sangue. À medida que a forma imatura migra, vai deixando atrás de si um rastro de parênquima destruído, que é substituído por tecido conjuntivo fibroso. Essa alteração, sendo provocada por vários parasitos, lesa também os vasos sangüíneos intra-hepáticos, causando necrose parcial ou total de lóbulos hepáticos. É importante dizer que as formas jovens em geral alcançam o fígado sete dias após a ingestão das metacercárias, quando iniciam, precocemente, o processo patológico que poderá demorar algum tempo (semanas ou meses) para se manifestar.

Formas Adultas

A presença dos parasitos adultos dentro dos ductos biliares, em movimentação constante e possuindo espinhos na cutícula, provocam ulcerações e irritações do endotélio dos ductos, levando a uma hiperplasia epitelial. Em seguida, há reação cicatricial, com concreções na luz dos ductos, enrijecimento das paredes devido a fibrose e posterior deposição de sais de cálcio. Essas alterações levam a uma diminuição do fluxo biliar, provocando cirrose e insuficiência hepática.

DIAGNÓSTICO

Clínico

É difícil de ser feito.

Laboratorial

Pode ser feita a pesquisa de ovos nas fezes ou na bile (tubagem). Entretanto, como a produção de ovos no homem é pequena, pode haver resultados negativos, mesmo com a presença de parasito. O diagnóstico sorológico oferece maior segurança, apesar de não possuir sensibilidade muito elevada e poder cruzar com esquistossomose e hidatidose. Os métodos sorológicos mais indicados são: intradermorreação, imunofluorescência, reação de fixação do complemento e ELISA.

EPIDEMIOLOGIA

A fasciolose é uma zoonose na qual a fonte de infecção para o homem são as formas larvárias provenientes de caramujos, infectados principalmente por miracídios provenientes de ovos expelidos juntos com fezes de ovinos e bovinos. Em Curitiba, Paraná, em área endêmica de fasciolose, de 119 caprinos examinados, 59 (42,8%) apresentavam-se positivos, eliminando ovos viáveis nas fezes. Assim sendo, os casos humanos de *F. hepatica* acompanham a distribuição da doença animal. Os próprios ovinos e bovinos são as principais fontes de infecção. No sul do Brasil, o ratão de banhado e a lebre também podem albergar o parasito e disseminá-lo na natureza. Na epidemiologia da *F. hepatica*, além dos animais citados, cavalos, búfalos, porcos, cães e cervídeos podem funcionar como reservatórios do helminto, mas dois fatores importantes devem ser considerados: 1) a movimentação dos animais entre pastos úmidos nas baixadas (época da seca) e pastos secos, nas encostas (época das chuvas) perpetuar a doença entre os animais e infecta os novos que pela primeira vez se alimentam nas baixadas, onde existe o *Lymnaea*; 2) o comércio de bovinos em caminhões, do Sul para o Norte, tem disseminado a doença não só através dos animais, mas também pelos próprios caminhões cheios de fezes e lavados próximos de brejos ou córregos.

Uma *F. hepatica*, no estádio adulto, em condições normais é capaz de ovipor até 20.000 ovos por dia. Dessa forma, havendo condições propícias de temperatura (25-30°C), áreas alagadiças ou açudes com vegetação para desenvolvimento do caramujo e presença de animais parasitados, o ciclo se fecha com grande facilidade. O *Lymnaea* é um molusco pulmonado, de água doce, que tem como biótopos preferidos as coleções de águas superficiais situadas nas margens de lagoas, represas, nos brejos e pastagens alagadiças, onde os caramujos se alimentam de microalgas que cobrem o substrato (Freitas, 1977). Os *Lymnaea* são hermafroditas e possuem um elevado potencial biótico, chegando apenas um exemplar, ao fim da segunda geração, a dar até 100.000 indivíduos. Esses caramujos também são resistentes à seca, quando entram em estivação.

Resumindo, podemos dizer que os fatores mais importantes na epidemiologia da fasciolose humana são:

- criação extensiva de ovinos e bovinos em pastos e áreas úmidas e alagadiças;
- longevidade dos ovos nos pastos durante os meses frios;
- presença de *Lymnaea* nesses pastos;
- longevidade da metacercária (até um ano) na vegetação aquática;

- presença do parasito nos animais;
- presença de roedores e outros reservatórios nessas regiões, disseminando o parasito pelas áreas alagadiças, ainda indenes de *F. hepatica*;
- plantação de agrião em regiões parasitadas;
- hábito de pessoas comerem agrião ou beberem água proveniente de córregos ou minas em regiões onde o parasito é encontrado em animais domésticos ou silvestres.

No foco de Curitiba (bairro Uberaba) foi constatado que a infecção provinha de uma fazenda próxima daquele bairro e onde se criavam bovinos que, pelo exame de fezes e *post-mortem,* acusaram o parasitismo pela *F. hepatica*. Nesta área passam dois córregos — Belém e Iguaçu —, que na época das cheias dispersam os caramujos (*Lymnaea*) infectados; pela correnteza esses caramujos alcançam as folhas de agrião (*Nasturdium officinale*) ali existentes, liberando cercárias as quais se encistavam. Os casos humanos detectados eram moradores do bairro e que tinham o hábito de comer do agrião ali encontrado.

PROFILAXIA

A profilaxia da fasciolose humana depende primariamente do controle dessa helmintose entre os animais domésticos. Para atingir tal objetivo, as medidas fundamentais são:

Evitar Disseminação

A adoção de uma política séria e eficiente evitando a disseminação dessa parasitose é um fator importante, pois não só irá reduzir o atual índice da doença entre os animais, como evitará a formação de novos focos em outros Estados (a Amazônia, via Tocantins e Araguaia e o Nordeste, via São Francisco) onde o homem também poderá ser facilmente contaminado.

Destruição dos Caramujos

Os métodos mais indicados são: a) uso de moluscocidas, como sulfato de cobre, Frescon ou Bayluscide; b) drenagem de pastagens úmidas ou alagadiças; c) flutuação ou variação periódica e controlada do nível da água de açudes e represas; d) criação do molusco *Solicitoides sp.* que, sendo predador de formas jovens do *Lymnaea*, poderá ser um auxiliar valioso como controlador biológico do hospedeiro intermediário. O uso de solução aquosa do látex da coroa-de-cristo (*Euphorbia splendens*), na proporção de 12mg/l foi testado em valas de irrigação, matando 95% dos caramujos. Esses dados preliminares (1999) dão uma boa indicação do emprego do látex dessa planta no controle do *Lymnaea,* sem matar peixes e anfíbios.

Tratamento em Massa dos Animais

Os medicamentos de escolha são: rafoxanide, clorzulon+ivermectina e albendazol, com resultados razoáveis; o triclabendazol é o que apresenta os melhores resultados.

Isolamento de Pastos Úmidos

Devem ser isolados por meio de cercas, para impedir a entrada de animais nos mesmos.

Vacinação dos Animais

Está em fase adiantada de pesquisas o desenvolvimento de uma vacina. Testes feitos em camundongos e ovelhas com o antígeno Sm14r (que é uma proteína que transporta ácidos graxos) têm produzido elevadas taxas de proteção (essa mesma proteína está sendo estudada na vacina contra o *S. mansoni*, com resultados meros eficientes, mas animadores).

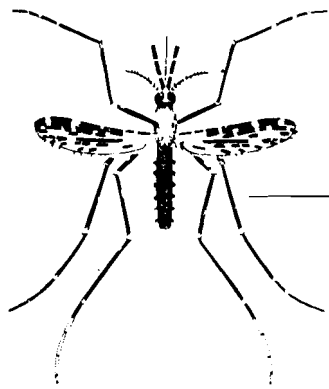
Proteção do Homem

Nas áreas sujeitas, recomenda-se:

- não beber água proveniente de alagadiços ou córregos, e sim filtrada ou de cisterna bem construída;
- não plantar agrião em área que possa ser contaminada por fezes de ruminantes (como esterco, ou acidentalmente);
- não consumir agrião proveniente de zonas em que essa helmintose animal tiver prevalência alta.

TRATAMENTO

No humanos, a terapêutica deve ser feita com cuidado, em vista de certa toxicidez das drogas e possíveis complicações. Os medicamentos em uso atualmente são: Bithionol — na dosagem de 50mg/kg/dia, durante 10 dias (recomenda-se fracionar a dose diária em três vezes, tomando-se em dias alternados); Deidroemetina — uso oral (drágeas com 10mg) e injetáveis parenteral (30 e 60mg), na dose diária de 1mg/kg durante 10 dias.

O albenzadol, na dose de 10mg/kg tem sido empregado com sucesso, tendo-se que considerar, entretanto, alguns efeitos colaterais graves, ainda em estudo.

Teníase e Cisticercose

25

Amália Verônica Mendes da Silva*

INTRODUÇÃO

A classe Cestoda compreende um interessante grupo de parasitos, hermafroditas, de tamanhos variados, encontrados em animais vertebrados. Apresentam o corpo achatado dorsoventralmente, são providos de órgãos de adesão na extremidade mais estreita, a anterior, sem cavidade geral, e sem sistema digestório.

Os cestódeos mais freqüentemente encontrados parasitando os humanos pertencem à família Taenidae, na qual são destacadas *Taenia solium* e *T. saginata*. Essas espécies, popularmente conhecidas como solitárias, são responsáveis pelo complexo teníase-cisticercose, que pode ser definido como um conjunto de alterações patológicas causadas pelas formas adultas e larvares nos hospedeiros.

O complexo teníase-cisticercose constitui um sério problema de saúde pública em países onde existem precárias condições sanitárias, socioeconômicas e culturais, que contribuem para a transmissão. Causam ainda prejuízos econômicos, principalmente em áreas de produção de gado, porque as carcaças infectadas são condenadas no abate com base em inspeção veterinária.

Didaticamente, a teníase e a cisticercose são duas entidades mórbidas distintas, causadas pela mesma espécie, porém com fase de vida diferente. A teníase é uma alteração provocada pela presença da forma adulta da *Taenia solium* ou da *T. saginata* no intestino delgado do hospedeiro definitivo, os humanos; já a cisticercose é a alteração provocada pela presença da larva (vulgarmente denominada canjiquinha) nos tecidos de hospedeiros intermediários normais, respectivamente suínos e bovinos. Hospedeiros anômalos, como cães, gatos, macaco e humanos, podem albergar a forma larvar da *T. solium*.

Essas patologias são conhecidas desde a Antigüidade pensando-se, durante muito tempo, que eram causadas por fenômenos ou espécies diferentes. Daí os nomes específicos para a forma adulta e para a forma larvária. Em 1697, Malpighi verificou que o agente da canjiquinha, ladrária ou pedra, era um verme. Werner, em 1786, e Goeze, em 1789, verificaram que as formas encontradas nos suínos e nos humanos eram idênticas. Em 1758, Linnaeus descreveu *T. solium* e *T. saginata*. Em 1800, Zeder cria o gênero *Cysticercus* para o agente da canjiquinha e, finalmente, Küchenmeister, em 1885, fazendo infecções em humanos e em suínos, demonstrou que o cisticerco dos suínos originava o verme adulto nos humanos.

A prevalência do complexo teníase cisticercose é freqüentemente subestimada devido a vários fatores que dificultam o diagnóstico humano e animal. Na teníase, como em outras parasitoses intestinais humanas, observam-se manifestações generalizadas do aparelho digestório, nervoso, deficiências nutricionais e, algumas vezes, mudanças comportamentais; a pesquisa do parasito pode ser dificultada pela utilização de técnicas inadequadas; o diagnóstico da cisticercose animal é feito apenas no abate, podendo apresentar falhas metodológicas ou mesmo não ser realizado; a cisticercose humana, apesar dos avanços nas técnicas sorológicas e por imagens, ainda não representa a realidade, sobretudo porque são tecnologias caras, o que limita a utilização na população carente e, finalmente, a falta da obrigatoriedade de notificação do complexo teníase-cisticercose pelos órgãos responsáveis. Embora o Ministério da Saúde recomende (Portaria 1.100 de 24/05/1996) a implementação da notificação do complexo teníase-cisticercose, apenas os Estados de Santa Catarina, Paraná, Minas Gerais e Mato Grosso do Sul e a localidade de Ribeirão Preto (SP) implantaram programas de combate e controle desse complexo.

Stool, em 1947, a partir de dados da literatura estimou a prevalência de teníase por *T. saginata* em 39 milhões de indivíduos e 2,5 milhões por *T. solium* na população mundial. Atualmente, acredita-se que existam cerca de 77 milhões de pessoas parasitadas por *T. saginata* no mundo, dos quais, 32 milhões na África, 11 milhões na Ásia (excluindo a Rússia), dois milhões na América do Sul e um milhão na América do Norte.

A cisticercose é altamente endêmica em áreas rurais da América Latina (especialmente México, Guatemala, El Salvador, Honduras, Colômbia, Equador, Peru, Bolívia e Brasil),

*Agradecimento: Desejamos expressar nossos agradecimentos ao ilustre colega, Prof. Evaldo Nascimento, autor deste capítulo nas edições anteriores deste livro.

África e Ásia. Uma extrapolação a partir dos dados limitados relatados sobre infecção sugere que entre 30 e 50 milhões de pessoas em países da América Latina tenham sido expostas (OPAS/OMS 1997). A OMS estima que ocorram, a cada ano, 50.000 mortes devidas à neurocisticercose e que exista um número ainda maior de pacientes, que sobrevivem, todavia, incapacitados, devido aos ataques convulsivos ou outros danos neurológicos. Os índices de 1% para teníase, 0,1% para cisticercose humana e 5% para cisticercose animal são considerados endêmicos, confirmando o importante problema de saúde pública do complexo teníase-cisticercose na América Latina. Nos países desenvolvidos, como o Canadá e os Estados Unidos, um número cada vez maior de registros vem sendo feito, e freqüentemente associado a imigrantes do México e sul da Ásia, onde a *T. solium* é endêmica.

No Brasil, os dados referentes à prevalência do complexo são imprecisos, escassos e geralmente representam trabalhos pontuais de profissionais de saúde. De acordo com os dados da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), a cisticercose é endêmica no país, particularmente nos Estados de Minas Gerais, São Paulo, Paraná e Santa Catarina. Em Santa Catarina dados coletados em clínicas de tomografia computadorizada revelaram no período de 1992 a 1995, 638 casos de neurocisticercose (1,5%). No Município de Ribeirão Preto (SP), o coeficiente de prevalência da cisticercose em 1998 foi de 67 casos/100 mil habitantes. Apesar dos escassos relatos, a Região Nordeste apresenta condições favoráveis para a ocorrência e manutenção do complexo teníase cisticercose. Em Mulungu do Morro (BA) foram registradas em 2001 altas soroprevalências de cisticercose (1,6%) e teníase (4,5%). Agapejev (2003), com objetivo de mostrar as características da neurocisticercose humana no Brasil, realizou análise crítica após extensa revisão da literatura nacional abrangendo o período de 1915 a 2002, relatando a incidência de 1,5% nas necropsias, 2,3% em estudos soroepidemiológicos, 3,0% nos estudos clínicos, correspondendo a 0,3% das admissões em hospitais gerais. O estudo revelou que a letalidade gira em torno de 15% e que na população psiquiátrica a incidência de neurocisticercose é cinco vezes mais elevada que na população geral.

Com relação à cisticercose animal, as informações fornecidas pelo Serviço de Inspeção Federal (SIF) são limitados, pois os métodos de inspeção padronizados são deficientes, limitando-se a cortes superficiais em localizações preferenciais do parasito, bem como a músculos facilmente acessíveis e ao número de animais abatidos e inspecionados.

MORFOLOGIA

VERME ADULTO

A *T. saginata e T. solium* apresentam corpo achatado, dorsoventralmente em forma de fita, dividido em escólex ou cabeça, colo ou pescoço e estróbilo ou corpo (Tabela 25.1). São de cor branca leitosa com a extremidade anterior bastante afilada de difícil visualização (Fig. 25.1).

Escólex: pequena dilatação, medindo em *T. solium* de 0,6 a 1 mm. e em *T. saginata* 1 a 2 mm. de diâmetro, situada na extremidade anterior, funcionando como órgão de fixação do cestódeo à mucosa do intestino delgado humano. Apresenta quatro ventosas formadas de tecido muscular, arredondadas e proeminentes. A *T. solium* possui o escólex globuloso com um rostelo ou rostro situado em posição central, entre as ventosas, armado com dupla fileira de acúleos, 25 a 50, em formato de foice. A *T. saginata* tem o escólex inerme, sem rostelo e acúleos (Fig. 25.2).

Colo: porção mais delgada do corpo onde as células do parênquima estão em intensa atividade de multiplicação, é a zona de crescimento do parasito ou de formação das proglotes.

Estróbilo: é o restante do corpo do parasito. Inicia-se logo após o colo, observando-se diferenciação tissular que permite o reconhecimento de órgãos internos, ou da segmentação do estróbilo. Cada segmento formado denomina-se proglote ou anel, podendo ter de 800 a 1.000 e atingir 3 metros na *T. solium,* ou mais de 1.000, atingindo até 8 metros na *T. saginata*. A estrobilização é progressiva, ou seja, à medida que cresce o colo, vai ocorrendo a delimitação das proglotes e cada uma delas inicia a formação dos seus órgãos. Assim, quanto mais afastado do escólex, mais evoluídas são as proglotes. Após fixação e coloração, podem

Tabela 25.1
Principais Diferenças entre *T. solium* e *T. saginata*

	T. solium	*T. saginata*
Escólex	• Globoso • Com rostro • Com dupla fileira de acúleos	• Quadrangular • Sem rostro • Sem acúleos
Proglotes	• Ramificações uterinas pouco numerosas, de tipo dendrítico • Saem passivamente com as fezes	• Ramificações uterinas muito numerosas, de tipo dicotômico • Saem ativamente no intervalo das defecações
Cysticercus	*C. cellulosae* Apresenta acúleos	*C. bovis* Não apresenta acúleos
Capacidade de levar à cisticercose humana	Possível	Não foi comprovada
Ovos	Indistinguíveis	Indistinguíveis

ser visualizados os órgãos genitais masculinos e femininos, demonstrando ser a tênia hermafrodita.

As proglotes são subdivididas em jovens, maduras e grávidas e têm a sua individualidade reprodutiva e alimentar. As jovens são mais curtas do que largas e já apresentam o início do desenvolvimento dos órgãos genitais masculinos que se formam mais rapidamente que os femininos. Este fenômeno é denominado protandria. A proglote madura possui os órgãos reprodutores completos e aptos para a fecundação. As situadas mais distantes do escólex, as proglotes grávidas, são mais compridas do que largas e internamente os órgãos reprodutores vão sofrendo involução enquanto o útero se ramifica cada vez mais, ficando repleto de ovos. A proglote grávida de *T. solium* é quadrangular, e o útero formado por 12 pares de ramificações do tipo dendrítico, contendo até 80 mil ovos, enquanto a de *T. saginata* é retangular, apresentando no máximo 26 ramificações uterinas do tipo dicotômico, contendo até 160 mil ovos. Entretanto, apenas 50% dos ovos são maduros e férteis. Essas proglotes sofrem apólise, ou seja, desprendem-se espontaneamente do estróbilo. Em *T. solium,* são eliminados passivamente com as fezes de três a seis anéis unidos, enquanto em *T. saginata* as proglotes se destacam separadamente, podendo se deslocar ativamente, graças a sua musculatura robusta, contaminando a roupa íntima do hospedeiro.

O tegumento que reveste a superfície do corpo dos cestódeos é formado por um citoplasma de natureza sincicial, sem núcleos, rico em mitocôndrias, diminutos vacúolos e vesículas. Externamente, uma membrana celular reveste o citoplasma e desempenha importante papel metabólico, pois constitui a interface parasito-hospedeiro, através do qual dão-se todas as trocas nutritivas e excreção dos resíduos metabólicos. Ao microscópio eletrônico de varredura, observam-se no tegumento microvilosidades especializadas, microtríquias, que aumentam a área de contato do parasito como meio exterior. São revestidas externamente por uma camada de glicocálix (constituído de mucopolissacarídeos e glicoproteína). O glicocálix, juntamente com outras moléculas, tem papel importante na absorção de nutrientes, proteção contra enzimas digestivas do hospedeiro e na manutenção da integridade da superfície da membrana do parasito. Essas vilosidades oferecem resistência contra a acorrente intestinal e ainda agitam o micro-hábitat vizinho, onde o verme se movimenta remexendo o fluido intestinal, evitando perda de material nutritivo (Fig. 25.4).

Ovos: esféricos, morfologicamente indistinguíveis, medindo cerca de 30mm de diâmetro. São constituídos por uma casca protetora, embrióforo, que é formado por blocos piramidais de quitina unidos entre si por uma substância (provavelmente protéica) cementante que lhe confere resistência no ambiente. Internamente, encontra-se o embrião hexacanto ou oncosfera, provido de três pares de acúleos e dupla membrana.

Cisticerco: o cisticerco da *T. solium* é constituído de uma vesícula translúcida com líquido claro, contendo invaginado no seu interior um escólex com quatro ventosas, rostelo e colo (Fig. 25.3). O cisticerco da *T. saginata* apresenta a mesma morfologia diferindo apenas pela ausência do rostelo. A parede da vesícula dos cisticercos é composta por três membranas: cuticular ou externa, uma celular ou intermediária e uma reticular ou interna. Estas larvas podem atingir até 12mm de comprimento, após quatro meses de infecção. No sistema nervoso central humano, o cisticerco pode se manter viável por vários anos. Durante este tempo, observam-se modificações anatômicas e fisiológicas até a completa calcificação da larva:

Estágio vesicular: o cisticerco apresenta membrana vesicular delgada e transparente, líquido vesicular incolor e hialino e escólex normal; pode permanecer ativo por tempo indeterminado ou iniciar processo degenerativo a partir da resposta imunológica do hospedeiro.

Estágio coloidal: líquido vesicular turvo (gel esbranquiçado) e escólex em degeneração alcalina.

Estágio granular: membrana espessa, gel vesicular apresenta deposição de cálcio e o escólex é uma estrutura mineralizada de aspecto granular.

Estágio granular calcificado: o cisticerco apresenta-se calcificado e de tamanho bastante reduzido.

O *Cysticercus racemosus* ou forma racemosa é considerada por alguns autores como forma anômala do cisticerco da *T. solium.* A larva perde a forma elipsóide para assumir

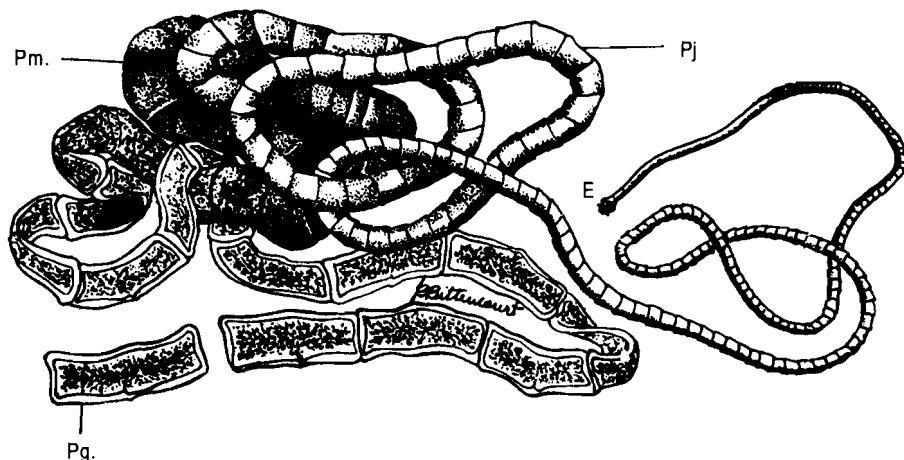



Fig. 25.1 — Taenia solium *completa: E — escólex; Pj — proglote jovem; Pm — proglote madura; Pg — proglote grávida, desprendida das demais.*

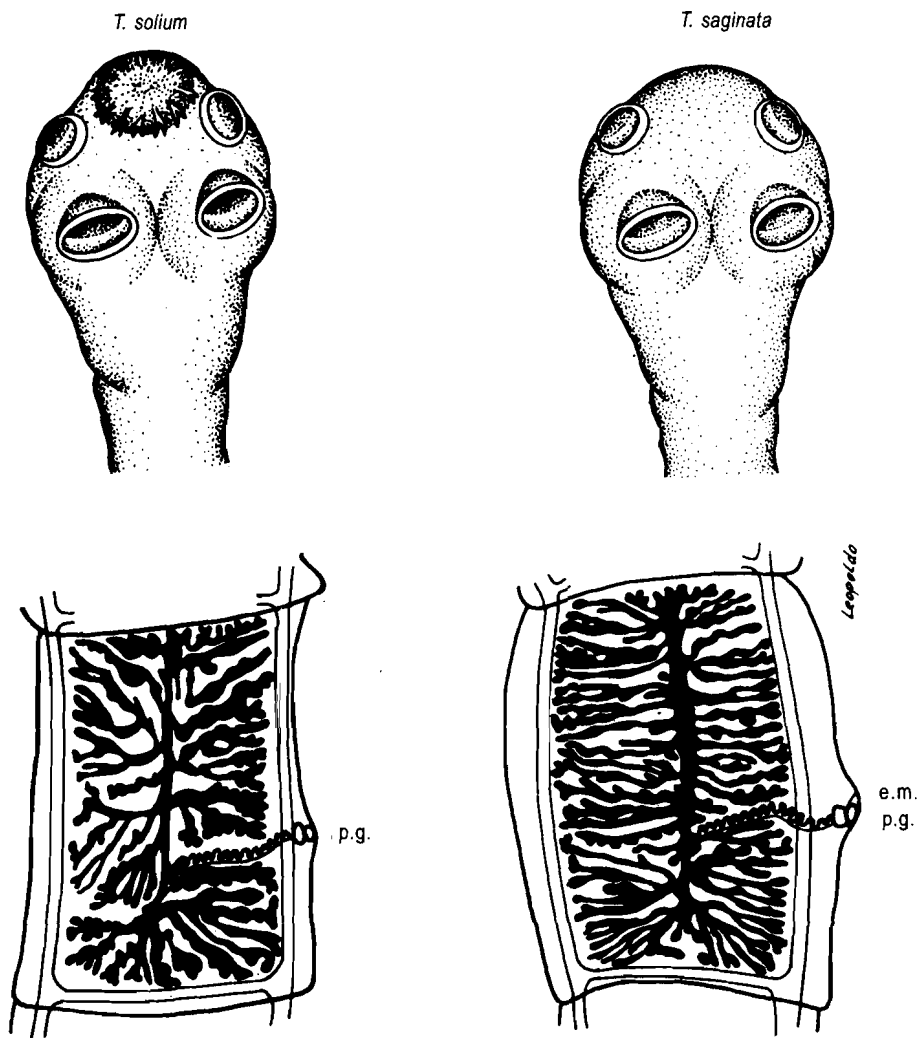



Fig. 25.2 — *Características para identificação das tênias humanas:* T. solium*: escólex com rostro armado; progote grávida, com ramificações uterinas pouco numerosas e dendríticas;* T. saginata*: escólex sem rostro; proglote grávida, com muitas ramificações uterinas e dicotômicas. P.g. — poro genital; e.m. — esfíncter musculoso, só encontrado em* T. saginata.

um aspecto irregular. O escólex não é identificado e o tamanho pode variar de 10 a 20cm. Estas larvas são formadas por várias membranas aderidas umas às outras, formando agrupamentos semelhantes a cachos de uvas. É encontrada no sistema nervoso central, com maior freqüência nos ventrículos cerebrais e espaço subaracnóideo. O *Cisticercus racemosus* não foi registrado até o momento em animais domésticos, apenas em tecidos humanos.

BIOLOGIA

HÁBITAT

Tanto a *T. solium* como *a T. saginata*, na fase adulta ou reprodutiva, vivem no intestino delgado humano; já o cisticerco da *T. solium* é encontrado no tecido subcutâneo, muscular, cardíaco, cerebral e no olho de suínos e acidentalmente em humanos e cães. O cisticerco da *T. saginata* é encontrado nos tecidos dos bovinos.

CICLO BIOLÓGICO

Os humanos parasitados eliminam as proglotes grávidas cheias de ovos para o exterior. Em alguns casos, durante a apólise pode ocorrer formação de hérnia entre as proglotes devido à não-cicatrização nas superfícies de ruptura entre as mesmas, o que facilita a expulsão dos ovos para a luz intestinal e a eliminação com as fezes. Mais freqüentemente as proglotes se rompem no meio externo, por efeito da contração muscular ou decomposição de suas estruturas, liberando milhares de ovos no solo. No ambiente úmido e protegido de luz solar intensa os ovos têm grande longevidade mantendo-se infectantes por meses. Um hospedeiro intermediário próprio (suíno para *T. solium* e bovino para *T. saginata*) ingere os ovos, e os embrióforos (casca de ovo) no estômago sofrem a ação da pepsina, que atua sobre a substância cementante dos blocos de quitina. No intestino, as oncosferas sofrem a ação dos sais biliares, que são de grande importância na sua ativação e liberação. Uma vez ativadas, as oncosferas liberam-se do embrióforo e movimen-

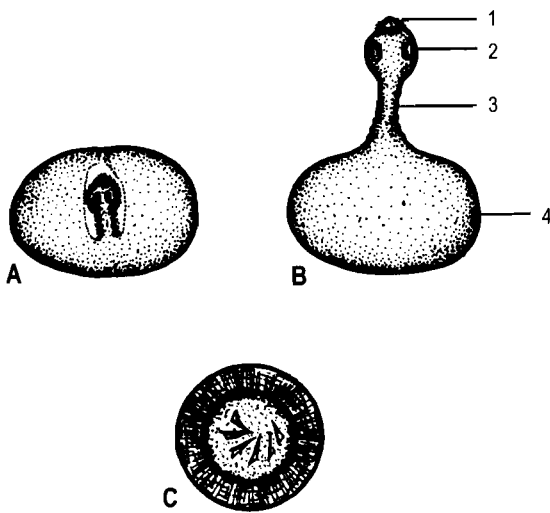



Fig. 25.3 — Cysticercus cellulosae *(larva da* T. solium)*: A) normal, nos tecidos; B) desenvaginado (notar ventosas e rostro armado); C) ovos da* Taenia *sp. (igual para* T. solium *e* T. saginata*); 1 – rostro; 2 – ventosa; 3 – pescoço ou colo; 4 – vesícula.*

tam-se no sentido da vilosidade, onde penetram com auxílio dos acúleos. Permanecem nesse local durante cerca de quatro dias para adaptarem-se às condições fisiológicas do novo hospedeiro. Em seguida, penetram nas vênulas e atingem as veias e os linfáticos mesentéricos. Através da acorrente circulatória, são transportadas por via sangüínea a todos os órgãos e tecidos do organismo até atingirem o local de implantação por bloqueio do capilar. Posteriormente, atravessam a parede do vaso, instalando-se nos tecidos circunvizinhos.

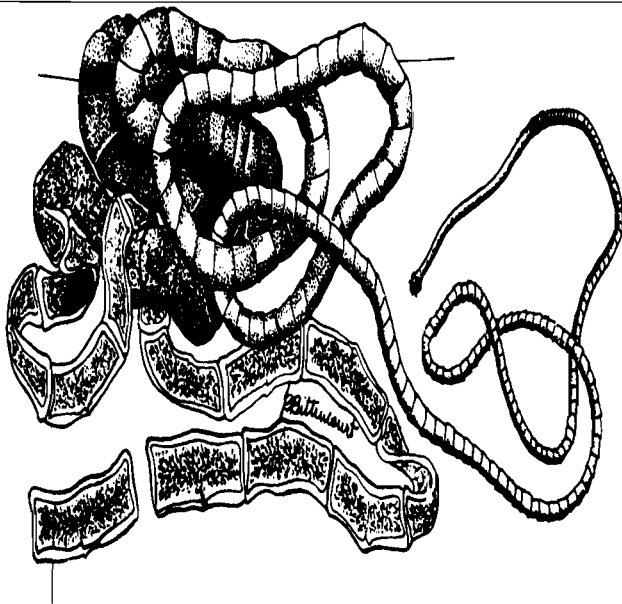



Fig. 25.4 — *Microtríquias recobrindo a superfície da proglote de um Cestoda cuja função é aumentar a superfície do helminto e possibilitar melhor absorção de nutrientes (segundo Ubelaker, J.E. e cols. J. Parasitol 59:667-671, 1973).*

As oncosferas desenvolvem-se para cisticercos em qualquer tecido mole (pele, músculos esqueléticos e cardíacos, olhos, cérebro etc.), mas preferem os músculos de maior movimentação e com maior oxigenação (masseter, língua, coração e cérebro).

No interior dos tecidos, perdem os acúleos (mesmo em *T. solium)* e cada oncosfera transforma-se em um pequeno cisticerco delgado e translúcido, que começa a crescer atingindo ao final de quatro ou cinco meses de infecção 12mm de comprimento. Permanecem viáveis nos músculos por alguns meses e o cisticerco da *T. solium,* no SNC, alguns anos. A infecção humana ocorre pela ingestão de carne crua ou malcozida de porco ou de boi infectado. O cisticerco ingerido sofre a ação do suco gástrico, evagina-se e fixa-se, através do escólex, na mucosa do intestino delgado, transformando-se em uma tênia adulta, que pode atingir até oito metros em alguns meses. Três meses após a ingestão do cisticerco, inicia-se a eliminação de proglotes grávidas. A proglote grávida de *T. solium* tem menor atividade locomotora que a de *T. saginata,* sendo observada em alguns pacientes a eliminação de proglotes dessa espécie ativamente pelo ânus e raramente pela boca. A eliminação de estróbilo de *T. saginata* de três metros de comprimento em vômito de uma paciente submetida a anestesia geral, para cirurgia ginecológica, foi relatada em um hospital no Chile. A *T. solium* tem uma longevidade de três anos enquanto a *T. saginata* até dez anos. Durante o parasitismo, várias proglotes grávidas se desprendem diariamente do estróbilo, três a seis de cada vez em *T. solium* e oito a nove (individualmente) em *T. saginata.* O colo, produzindo novas proglotes, mantém o parasito em crescimento constante (Fig. 25.5).

TRANSMISSÃO

Teníase: o hospedeiro definitivo (humanos) infecta-se ao ingerir carne suína ou bovina, crua ou malcozida, infectada, respectivamente, pelo cisticerco de cada espécie de *Taenia* Fig 25.6).

A cisticercose humana é adquirida pela ingestão acidental de ovos viáveis da *T. solium* que foram eliminados nas fezes de portadores de teníase (Fig. 25.7). Os mecanismos possíveis de infecção humana são:

Auto-infecção externa: ocorre em portadores de *T. solium* quando eliminam proglotes e ovos de sua própria tênia levado-os à boca pelas mãos contaminadas ou pela coprofagia (observado principalmente em condições precárias de higiene e em pacientes com distúrbios psiquiátricos).

Auto-infecção interna: poderá ocorrer durante vômitos ou movimentos retroperistálticos do intestino, possibilitando presença de proglotes grávidas ou ovos de *T. solium* no estômago. Estes depois da ação do suco gástrico e posterior ativação das oncosferas voltariam ao intestino delgado, desenvolvendo o ciclo auto-infectante.

Heteroinfecção: ocorre quando os humanos ingerem alimentos ou água contaminados com os ovos da *T. solium* disseminados no ambiente através das dejeções de outro paciente.

IMUNOLOGIA

A resposta imunológica celular de pacientes com cisticercose vem sendo pesquisada por vários autores necessi-

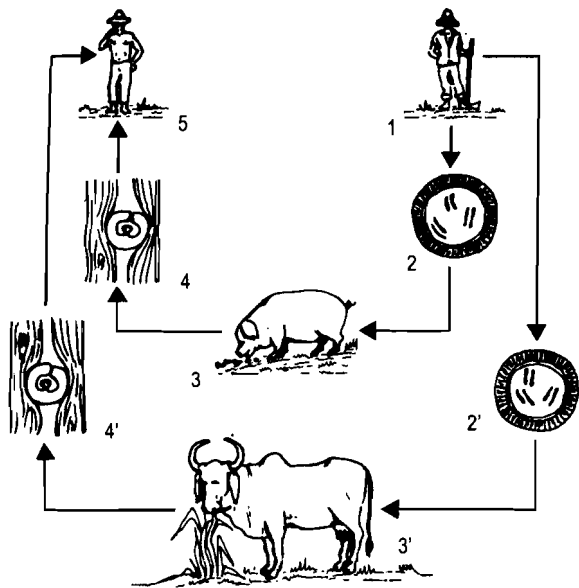



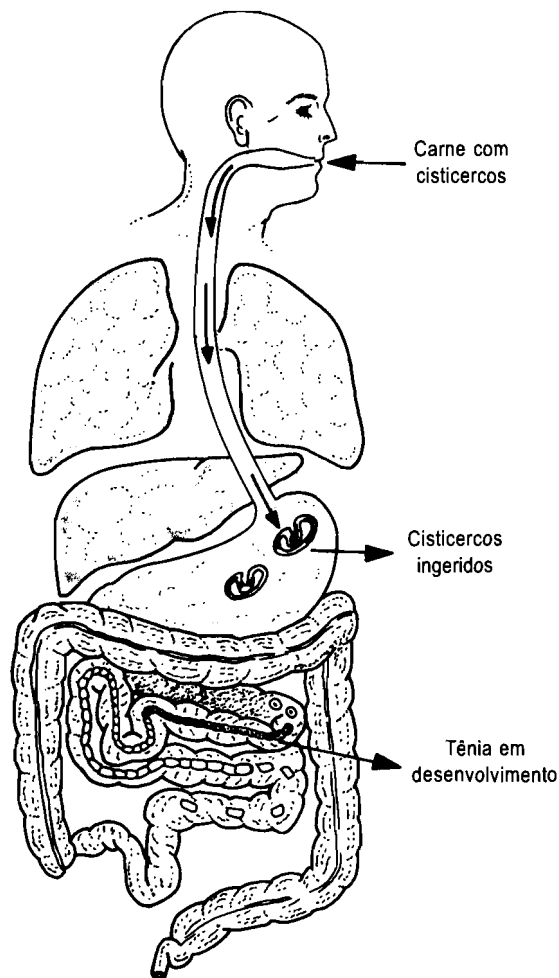
Fig. 25.5 — *Ciclo da* Taenia solium. *1) Humano portador da tênia adulta eliminando proglotes grávidas; 2) ovos no exterior contaminando ambiente; 3) suíno ingere ovos; 4) formação de* Cysticercus cellulose *nos músculos do porco; 5) homem ingere carne crua com cisticercos; estes, ao chegarem ao intestino delgado humano, darão o verme adulto, que três meses após a infecção começará a eliminar a proglote. A* T. saginata *apresenta ciclo semelhante (2', 3', 4') tendo o bovino (3') como hospedeiro intermediário.*

tando, porém, de maiores estudos. Cerca de 50% dos pacientes respondem ao teste cutâneo com PPD (proteína purificada do *Mycobacterium tuberculosis*), para hipersensibilidade retardada. Aumentos significativos de linfócitos T e B têm sido observados nesses pacientes, assim como os níveis de eosinófilos no sangue e no líquido cefalorraquidiano (LCR). Estudos posteriores em que se analisaram linfócitos por imunofenotipagem, revelaram um aumento significativo de linfócitos B e diminuição de linfócitos T totais. As células T CD8+ apresentaram-se diminuídas enquanto não se verificou alteração nas subpopulações de células CD4+, HLA-DR+ e CD16+/CD56+. O perfil de citocinas revelou aumento significativo de INF-γ e IL-2, demonstrando amplificação da resposta tipo Th1. Foi verificado ainda que níveis de IL4, entre amostras de pacientes com NCC e de pessoas sadias, não eram diferentes, indicando o envolvimento da resposta Thl nesses pacientes. Os antígenos de cisticerco induzem o aumento da concentração das imunoglobulinas IgG, IgM, IgE, IgA e IgD no soro de indivíduos com NCC. Contudo, existe uma associação entre níveis e classe de anticorpo encontrado em soros e LCR de pacientes com NCC com os tipos e as localizações anatômicas dos cisticercos no cérebro. A forma maligna da doença (hidrocefalia, vasculite, infarto cerebral e múltiplos granulomas) foi correlacionada à presença de níveis elevados de anticopos. Nos pacientes com NCC tem-se observado predominância de anticorpos do tipo IGM específicos para antígenos de cisticercos no LCR. O cisticerco é capaz de produzir alguns mecanismos de escape da resposta imune humoral. O componente Clq pode ser inibido pela ação da paramiosina. A taenistatina inibe as vias clássicas e alternativas do complemento, e parece

Fig. 25.6 — *Modo pelo qual os humanos adquirem a teníase: ingestão de carne com cisticercos (adaptada de Nascimento, E., 1980).*

interferir, juntamente com outros fatores, com a proliferação de linfócitos e com a função dos macrófagos, inibindo a resposta celular.

Pesquisas têm sido realizadas com intuito de se obter uma vacina para impedir a infecção humana. Alguns resultados são animadores, sendo possível observar nos suínos vacinados uma proteção de 75% à infecção-desafio.

PATOGENIA E SINTOMATOLOGIA

Teníase

Apesar de ser a tênia popularmente conhecida como solitária, indicando que um hospedeiro alberga apenas um parasito, na prática, o que se observa são pessoas infectadas com mais de uma tênia, da mesma espécie.

Devido ao longo período em que a *T. solium* ou *T. saginata* parasita o homem, elas podem causar fenômenos tóxicos alérgicos, através de substâncias excretadas, provocar hemorragias através da fixação na mucosa, destruir o epitélio e produzir inflamação com infiltrado celular com hipo ou hipersecreção de muco.

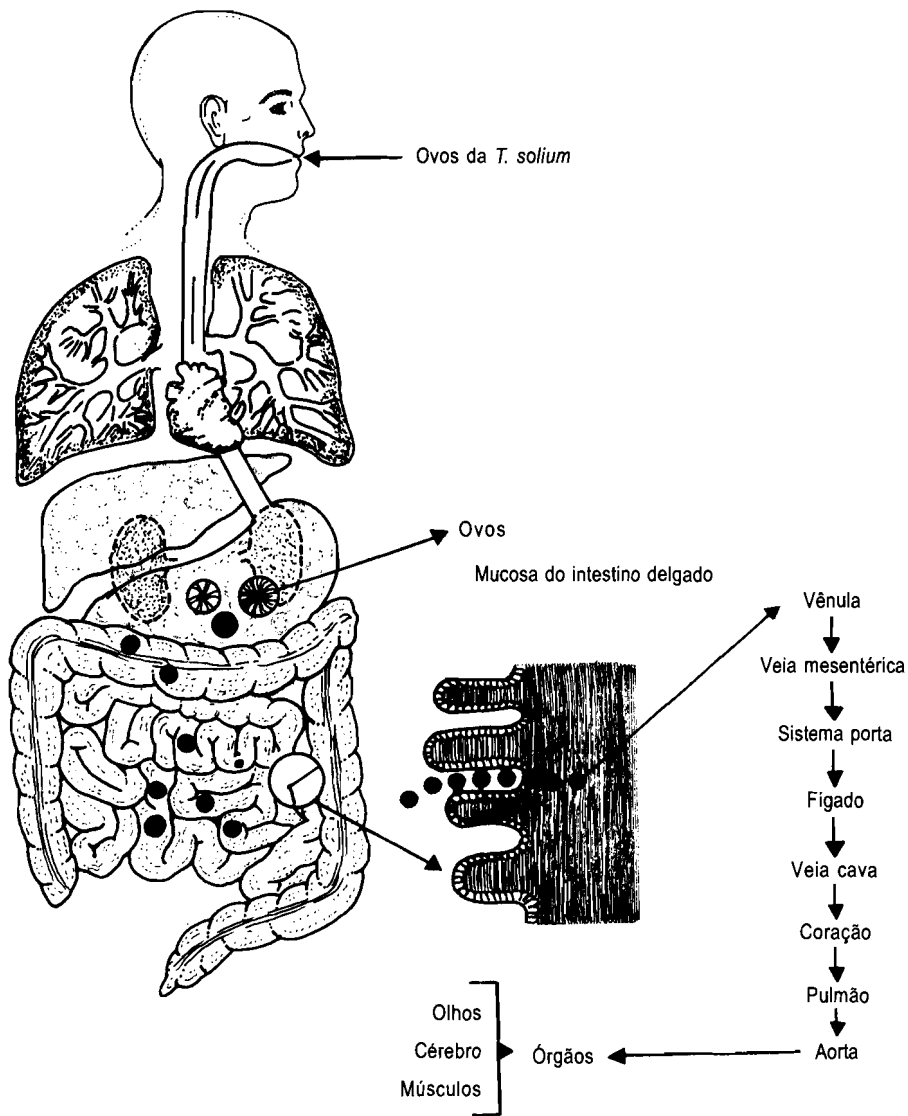



Fig. 25.7 — *Modo pelo qual humanos adquirem a cisticercose: ingestão de ovos da* Taenia solium.

O acelerado crescimento do parasito requer um considerável suplemento nutricional, que leva a uma competição com hospedeiro, provocando conseqüências maléficas para o mesmo. Tonturas, astenia, apetite excessivo, náuseas, vômitos, alargamento do abdômen, dores de vários graus de intensidade em diferentes regiões do abdômen e perda de peso são alguns dos sintomas observados em decorrência da infecção. Obstrução intestinal provocada pelo estróbilo, ou ainda a penetração de uma proglote no apêndice, apesar de raras, já foram relatadas.

Cisticercose

O problema realmente sério, que provoca lesões graves no paciente, é a cisticercose. Não está bem estabelecido grau o de alteração que a cisticercose provoca nos animais. Como em geral os suínos são abatidos precocemente (em torno de seis meses), muitas vezes não se notam alterações de monta. Mas em reprodutores mais velhos, o encontro de cisticerco no coração, músculos mastigadores, respiratórios e cérebro leva a crer que sejam capazes de produzir sintomatologia, porém não bem estudadas. Em cães, apesar de não ser um encontro freqüente, a presença do *C. cellulosae* no SNC provoca sintomas nervosos, muitas vezes semelhantes à raiva canina. No bovino, também não são bem conhecidas as alterações causadas pelo *C. bovis*. Já a cisticercose humana é responsável por graves alterações nos tecidos, e grande variedade de manifestações. É uma doença pleomórfica pela possibilidade de alojar-se o cisticerco em diversas partes do organismo, como tecidos musculares ou subcutâneos; glândulas mamárias (mais raramente); globo ocular e com mais freqüência no sistema nervoso central, inclusive intramedular, o que traz maiores repercussões clínicas. Em estudo clínico-epidemiológico da neurocisticercose no Brasil observou-se que as oncosferas apresentam um grande tropismo, 79-96%, pelo sistema nervoso central.

As manifestações clínicas causadas pelo *C. cellulosae* dependem de fatores, como número, tamanho e localização

dos cisticercos; estágio de desenvolvimento, viáveis, em degeneração ou calcificados, e, finalmente, a resposta imunológica do hospedeiro aos antígenos da larva.

A cisticercose muscular ou subcutânea pouca alteração provoca e em geral é uma forma assintomática. Os cisticercos aí instalados desenvolvem reação local, formando uma membrana adventícia fibrosa. Com a morte do parasito há tendência à calcificação. Quando numerosos cisticercos instalam-se em músculos esqueléticos, podem provocar dor, fadiga e cãibras (quer estejam calcificados ou não), especialmente quando localizados nas pernas, região lombar e nuca. No tecido subcutâneo, o cisticerco é palpável, em geral indolor e algumas vezes confundido com cisto sebáceo.

A cisticercose cardíaca pode resultar em palpitações e ruídos anormais ou dispnéia quando os cisticercos se instalam nas válvulas.

A cisticercose das glândulas mamárias é uma forma rara. Clinicamente pode-se apresentar sob a forma de um nódulo indolor com limites precisos, móvel, ou ainda, como uma tumoração associada a processos inflamatórios provavelmente devido ao estágio degenerativo da larva.

Na cisticercose ocular sabe-se que o cisticerco alcança o globo ocular através dos vasos da coróide, instalando-se na retina. Aí cresce, provocando ou o descolamento desta ou sua perfuração, atingindo o humor vítreo. As conseqüências da cisticercose ocular são: reações inflamatórias exsudativas que promoverão opacificação do humor vítreo, sinéquias posteriores da íris, uveítes ou até pantoftalmias. Essas alterações, dependendo da extensão, promovem a perda parcial ou total da visão e, às vezes, até desorganização intra-ocular e perda do olho. O parasito não atinge o cristalino, mas pode levar à sua opacificação (catarata).

A cisticercose no sistema nervoso central pode acometer o paciente por três processos: presença do cisticerco no parênquima cerebral ou nos espaços liquóricos; pelo processo inflamatório decorrente; ou pela formação de fibroses, granulomas e calcificações.

Os cisticercos parenquimatosos podem ser responsáveis por processos compressivos, irritativos, vasculares e obstrutivos; os instalados nos ventrículos podem causar a obstrução do fluxo líquido cefalorraquidiano, hipertensão intracraniana e hidrocefalia e, finalmente, as calcificações, que correspondem à forma cicatricial da neurocisticercose e estão associadas à epileptogênese.

As localizações mais freqüentes dos cisticercos no SNC são leptomeninge e córtex (substância cinzenta). Cerebelo e medula espinhal já são mais raras. As manifestações clínicas em geral aparecem alguns meses após a infecção. Em cerca de seis meses o cisticerco está maduro e tem uma longevidade estimada entre dois e cinco anos no SNC. Neste processo, são identificados os quatro estágios do cisticerco, citados anteriormente, que culminam com a sua degeneração. Até o momento não foi possível se determinar o tempo de permanência da larva em cada estágio. Contudo, sabe-se que no início da fase de degeneração da larva, as reações inflamatórias acentuam-se notavelmente, podendo ocorrer graves conseqüências, como encefalite focal, edema dos tecidos adjacentes, vasculite, ruptura da barreira hemato-encefálica surgindo reações a distância. As manifestações clínicas mais freqüentes são: crises epilépticas, síndrome de hipertensão intracraniana, cefaléias, meningite cisticercótica, distúrbios psíquicos, forma apoplética ou endarterítica e síndrome medular, mais raramente. De acordo com a literatura, a neurocisticercose é a principal causa da epilepsia nos habitantes de áreas consideradas endêmicas. Freitas (2003), em estudos realizados na Paraíba com portadores de cisticercose, observou um predomínio de epilepsia de início tardio (56,4%) sugerindo que a parasitose desempenha um papel importante no surgimento de epilepsia. Os pacientes com sorologia positiva (46%) apresentavam neurocisticercose com lesões parenquimatosas calcificadas, sendo as crises epilépticas as manifestações predominantes, e a cisticercose sugestiva de causa da epilepsia nesses pacientes.

DIAGNÓSTICO

Parasitológico

É feito pela pesquisa de proglotes e, mais raramente, de ovos de tênia nas fezes pelos métodos rotineiros (descritos no Capítulo 55) ou pelo método da fita gomada. Para as duas tênias, o diagnóstico é genérico, pois microscopicamente os ovos são iguais. Para o diagnóstico específico, há necessidade de se fazer a "tamização" (lavagem em peneira fina) de todo o bolo fecal, recolher as proglotes existentes e identificá-las pela morfologia da ramificação uterina. A detecção de antígenos de ovos de *Taenia* sp. nas fezes melhorou sobremaneira o diagnóstico de teníase. Os antígenos podem ser detectados na ausência de ovos na matéria fecal, independem do seu número, e, após o tratamento eficaz, desaparecem em poucos dias. Os coproantígenos (CoAg) são testes com base em ELISA de captura com anti-soro policlonais formados tanto contra a larva como contra os produtos excretados-secretados. É considerado um método simples e sensível.

Clínico

O diagnóstico da cisticercose humana tem como base aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. Relatos, como procedência do paciente, criação inadequada de suínos, hábitos higiênicos, serviço de saneamento básico, qualidade da água utilizada para beber e irrigar hortaliças, ingestão de carne de porco malcozida, relato de teníase do paciente ou familiar, são relevantes.

O diagnóstico laboratorial tem como base a pesquisa do parasito, através de observações anatomopatológicas das biopsias, necropsias e cirurgias. O cisticerco pode ser identificado por meio direto, através do exame oftalmoscópico de fundo de olho ou ainda pela presença de nódulos subcutâneos no exame fisico.

Diagnóstico Imunológico

Durante algum tempo os métodos usados para detectar anticorpos anticisticercos no soro, líquido cefalorraquidiano (LCR) e humor aquoso eram: a fixação do complemento (reação de Weinberg), hemaglutinação indireta e imunofluorescência que apresentavam limitações devido à baixa sensibilidade e especificidade. Posteriormente, o teste imunoenzimático (ELISA) passou a ser recomendado após a melhora na qualidade e preparo de antígenos. Diante da facilidade de preparo, alta sensibilidade e especificidade esse tes-

te substituiu os anteriores na pesquisa de anticorpo IgG circulantes no soro ou LCR. Com objetivo de analisar imunoglobulinas das classes IgG, IgM, IgE e IgA, e correlacionalas com sinais clínicos e tomográficos, estudou-se através do método imunoenzimático o LCR de 85 pacientes, sendo 43 com neurocisticercose (26 casos com forma ativa e 17 com a inativa) e 42 pacientes portadores de outras doenças neurológicas em hospital em Ribeirão Preto. A forma inativa de neurocisticercose apresentou perfil imunológico no LCR semelhante ao grupo sem neurocisticercose. Por outro lado, a forma ativa da neurocisticercose apresentou elevação de imunoglobulinas específicas (IgG, IgM, IgE e IGA em ordem decrescente), com maiores valores registrados entre os casos com cistos intraventriculares ou com sinais de inflamação no LCR ou naqueles com manifestações clínicas múltiplas. A reação de ELISA apresentou sensibilidade de 88,5% e 93,2% de especificidade reafirmando o papel de método no diagnóstico imunológico da neurocisticercose. Atualmente a técnica de EITB (*Imunoblot ou Enzyme-Linked Immunoelectrotransfer Blot*) é considerada a melhor para o diagnóstico da cisticercose em decorrência da alta sensibilidade e especificidade produzindo altos valores preditivos positivos sendo útil em estudos epidemiológicos.

Neuroimagens

O diagnóstico através do RX utilizado durante algum tempo é limitado, pois somente evidência cisticercos calcificados que podem aparecer anos após a infecção. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) do cérebro foram um grande avanço para o diagnóstico de neurocisticercose. São métodos sensíveis, que fornecem informações quanto à localização, ao número, à fase de desenvolvimento e à involução dos cisticercos. A RNM do crânio é considerada mais sensível, quando os cisticercos são pequenos, de localização intraventricular, subaracnóide e viáveis. Contudo, não identifica as microcalcificações típicas da neurocisticercose em sua fase crônica e por isso, naqueles pacientes com epilepsia em que a suspeita etiológica recair sobre neurocisticercose, é imprescindível a realização de tomografia computadorizada. A TC é considerada o método de escolha para estudo de pacientes com suspeita de neurocisticercose. A hidrocefalia obstrutiva pode ser detectada através deste método.

EPIDEMIOLOGIA

As tênias são encontradas em todas as partes do mundo em que a população tem o hábito de comer carne de porco ou de boi, crua ou malcozida. Interessante é que pelos hábitos alimentares de certos povos, as teníases podem ser mais comuns ou raras. Assim, a *T. saginata* é rara entre os hindus, que não comem carne de bovino e a *T. solium,* entre os judeus, porque não comem carne de suíno. Os suínos, os humanos, os cães e macacos têm sido descritos como portadores de cisticercos da *T. solium*. O cão é importante hospedeiro no sudoeste da Ásia, onde sua carne é usada na alimentação humana. Sua importância epidemiológica está restrita a esta área, embora a infecção de cães já tenha sido descrita em vários países da América do Sul e Central.

Na Inglaterra, o papel das gaivotas merece destaque na epidemiologia local da cisticercose bovina, desde que, das às condições deficientes das redes de esgoto em algumas cidades, esses pássaros ganharam importância no papel de disseminadores de ovos de tênia, uma vez que os ovos da *T. saginata* passam pelo tubo digestivo dessas aves sem serem destruídos.

No Brasil, há falta de dados recentes sobre a incidência da doença nos animais. As estatísticas dos matadouros quando se conhece a procedência dos animais fornece importantes indicações sanitárias, que permitem identificar áreas de maior ou menor endemicidade da doença. Mas sabe-se que tanto *T. solium* como *T. saginata* têm larga distribuição em nosso país, devido às precárias condições de higiene de grande parte da população, métodos de criação extensiva dos animais e o hábito de ingestão de carne pouco cozida ou assada. Em várias localidades do país ainda é comum a criação de porcos livres ou confinados em pocilgas precárias, ou próximas das habitações, nas quais a privada, ou esgoto, às vezes tem ligação direta com a pocilga. Devido ao hábito coprofágico do animal, o ciclo se fecha facilmente. Da mesma forma, pode ocorrer a infecção de bovinos em pastagens contaminados por fezes de portadores de teníase ou ainda a contaminação de rios ou córregos que fornecem água aos animais, por esgotos *in natura*. Quanto à contaminação humana por ovos de *T. solium,* o mecanismo mais comum é a heteroinfecção, no qual o indivíduo ingere ovos das seguintes maneiras:

- dejetos humanos contaminando fontes de água para beber ou utilizadas para regar hortaliças;
- disseminação de ovos de *T. solium* por moscas e baratas;
- acidentes de laboratório, quando o técnico ao manipular material fecal ou vidraria se infecta acidentalmente;
- transmissão através de práticas sexuais orais

PROFILAXIA

Sendo o porco coprófago por natureza, medidas de controle dirigidas no sentido de impedir o contato destes animais com fezes do único hospedeiro definitivo (os humanos) são extremamente desejáveis. De acordo com os relatórios da OPAS/OMS, a teníase é uma doença infecciosa potencialmente erradicável. O parasito possui várias características que parecem torna-lo passível de erradicação: o ciclo biológico requer seres humanos como hospedeiros definitivos; infecções por tênias em seres humanos são a única fonte de infecção para bovinos e suínos, e, inexistência de reservatórios para a infecção na natureza. Logo, os programas de intervenção dos órgãos de saúde devem ser direcionados ao tratamento dos portadores de teníase, à construção de redes de esgoto ou fossas sépticas, ao tratamento de esgotos, para não contaminarem rios que fornecem águas aos animais; à educação em saúde; ao incentivo e apoio de modernização da suinocultura, ao combate ao abate clandestino e à inspeção rigorosa em abatedouros e seqüestro de carcaças parasitadas.

As medidas de inspeção das carcaças nos matadouros dos grandes centros têm sido praticadas. A seriedade dos critérios adotados na seleção de carnes para o consumo humano são medidas de grande valor, como: a) liberação de carnes adequadas para o consumo da população; b) tratamento especiais para as carcaças com cisticerco (salga por 21 dias, defumação, refrigeração a $-10^{o}C$ por 10 dias) ou re-

Tabela 25.2
Quadro Sinótico de Alguns Cestoda

Família	*Gêneros*	*Espécies*	*Hábitat Verme Adulto*	*Hospedeiro Intermediário*	*Doença nos Humanos*
Hymenolepididae	1) *Hymenolepis*	*N. nana* (5cm)	Int. delgado humano	Direto ou insetos larva cisticercóide	Himenolepíase
		H. diminuta (50cm)	Int. delgado roedores, raramente humano	Insetos larva cisticercose	Himenolepíase
Taeniidae	2) *Echinococcus*	*E. granulosus* (5mm)	Int. delgado cão	Ovinos, bovinos, suínos (humanos), larva cisto-hidático	Adulto — não ocorre larva hidatidose
	3) *Taenia*	*T. saginata* (6m)	Int. delgado	Bovinos larva cisticerco	Teníase
		T. solium (3m)	Int. delgado humano	Suínos (humanos), larva cisticerco	Adulto teníase larva cisticercose
Dilepididae	4) *Dipylidium*	*D. caninum* (15cm)	Int. delgado cão, raramente humano	Insetos larva cisticercóide	Dipilidiose
Diphyllobothriidae	5) *Diphyllobothrium*	*D. latum* (8m)	Int. delgado humano, cão, gato, porco	Crustáceos (*Cyclops*) larva espargamo	Difilobrotiose (não ocorre no Brasil)
	6) *Spirometra*	*S. mansonoides* (2m)	Int. delgado gato e cão	Crustáceos (*Cyclops*) larva espargamo	Esparganose raramente atinge os humanos

1 — ocorre em crianças; mundo todo; 2 — hidatidose é grave; comum no sul do país; 3 — freqüente no país; cisticercose é grave; 4 — comum em cães, raro em humanos; 5 — não ocorre no Brasil (freqüente na Europa, Japão, EUA e sul do Chile); 6 — ocorre em animais no Brasil e em outros países;

jeição total para o consumo humano, podendo haver aproveitamento das carcaças para fabricação de farinha. Segundo a OMS, o critério para o aproveitamento de uma carcaça num matadouro é o seguinte: de um a cinco cisticercos a carcaça pode ser consumida desde que congelada a –5°C por 35 horas ou –15°C por 45 horas; de seis até 20 cisticercos, a carcaça só poderá ser consumida se for tratada em enlatados, e cozida a 120°C durante uma hora; acima de 20 cisticercos, descartada ou encaminhada para graxaria.

Mas as medidas definitivas que permitem a profilaxia desses parasitos são:

- impedir o acesso do suíno e do bovino às fezes humanas;
- melhoramento do sistema dos serviços de água, esgoto ou fossa;
- tratamento em massa dos casos humanos nas populações-alvo;
- instituir um serviço regular de educação em saúde, envolvendo as professoras primárias e líderes comunitários;
- orientar a população a não comer carne crua ou malcozida;
- estimular a melhoria do sistema de criação de animais;
- inspeção rigorosa da carne e fiscalização dos matadouros.

TRATAMENTO

Tratamento da Teníase

As drogas mais recomendadas para o tratamento da teníase por *Taenia solium* ou por *T. saginata* são a niclosamida ou o praziquantel. A niclosamida atua no sistema nervoso da tênia, levando à imobilização da mesma, facilitando a sua eliminação com as fezes. Devem ser ingeridos quatro comprimidos de dois em dois com intervalo de uma hora pela manhã. Uma hora após a ingestão dos últimos comprimidos, o paciente deverá ingerir duas colheres de leite de magnésio para facilitar a eliminação das tênias inteiras e evitar a auto-infecção interna por *T. solium*. Para o praziquantel é usado, também, o tratamento com quatro comprimidos de 150mg cada (5mg/kg) em dose única. Os efeitos colaterais induzidos pelas drogas são: cefaléia, dor de estômago, náuseas e tonteiras, porém de pouca duração. O praziquantel não deve ser empregado para o tratamento da teníase em pacientes com as duas formas da doença, ou seja, a teníase e a cisticercose. Neste caso, é recomendado o tratamento separado e específico para cada uma das formas clínicas.

Tratamento da Neurocisticercose

As primeiras publicações com relação ao tratamento da neurocisticercose humana com praziquantel, isoquinodinapirazina acilada, ocorreram no início da década de 80 e os bons resultados iniciais serviram de estímulo para a realização de novos estudos. Contudo, a eficácia deste tratamento era comprovada em estudos experimentais e demonstrada em inúmeras séries em casos individuais sem grupo-controle adequado. Isto motivou alguns autores a revisarem aspectos terapêuticos e evolutivos da neurocisticercose com grupo-controle de pacientes com NCC comprovada pela clínica, líquido cefalorraquidiano e tomografia computadorizada do crânio.

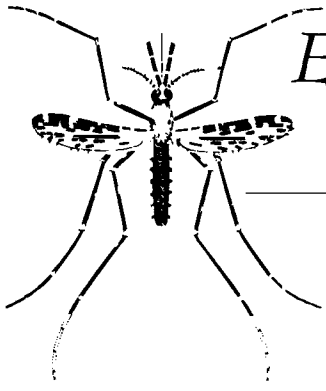
O medicamento atua com eficiência em pacientes sintomáticos, apresentando cisticercos viáveis múltiplos, em to-

pografia encefálica intraparenquimatosa, subaracnoidianos e, ainda, muscular ou subcutâneo, causando a sua morte. O praziquantel rompe a membrana do cisticerco, ocorrendo vazamento do líquido da vesícula, altamente antigênico, causando uma intensa reação inflamatória local, sendo necessário a associação com altas doses de corticóide em geral em ambiente hospitalar.

Devido aos efeitos colaterais graves provocados pela toxicidade do praziquantel, o albendazol vem sendo utilizado e considerado o medicamento de escolha na neurocisticercose. Nos estudos comparativos, tem-se revelado mais eficaz (cerca de 88% de eficácia, contra 50% do praziquantel) e mais bem tolerado na terapêutica etiológica da neurocisticercose. Esta droga é metabolizada no fígado, produzindo o produto ativo, sulfoxi de albendazol, que atua sobre o cisticerco. Com o propósito de atenuar a reação inflamatória observada durante o tratamento, recomenda-se a associação de dexametasona. A elevação dos níveis plasmáticos do metabólito ativo do albendazol resultante da interação farmacocinética com a dexametasona (na dose de 6mg/d) constitui uma vantagem adicional da administração simultânea.

A terapêutica com o albendazol é ainda mais vantajosa devido ao menor custo do tratamento, pois pode ser administrado por oito dias (10-15mg/kg) com eficácia similar ao esquema de 21 dias, recomendado para praziquantel.

Como a neurocisticercose caracteriza-se por ser uma entidade nosológica extremamente polimorfa com uma grande variedade de manifestações, não se pode esperar que apenas um esquema terapêutico seja efetivo em todos os pacientes. Para a maioria é aconselhada a prescrição de anti-helmínticos específicos e drogas sintomáticas, como anticonvulsivantes e corticosteróides.

Com relação ao tratamento da neurocisticercose intraventricular, até o momento parece não haver consenso na literatura. Os procedimentos cirúrgicos que algumas vezes são indicados em pacientes com neurocisticercose incluem derivações ventrículo-peritonial em casos de hidrocefalia, e, ocasionalmente, ressecção de grandes cisticercos subaracnóides ou intraventriculares. Grande número de pacientes se torna dependente de derivações liquóricas. A neuroendoscopia foi mencionada como um método eficaz de tratamento nos pacientes com hidrocefalia e dilatação dos formes de Monro e do aqueduto do mesencéfalo (aqueduto de Sylvius).

Echinococcus granulosus — Hidatidose

26

Maria Elisabeth Aires Berne

INTRODUÇÃO

O cisto hidático, estágio larval do gênero *Echinococcus*, agente da hidatidose cística nos humanos, já era conhecido na Antiguidade (a.C.). Porém, somente por volta de 1780, é que as "vesículas cheias de água" presentes em pacientes humanos e ovinos foram relacionadas com os pequenos parasitos do intestino delgado de cães. Na América do Sul, os primeiros relatos de hidatidose datam de 1860 e 1870, na Argentina e dez anos após, no Uruguai. No Brasil, os primeiros registros de hidatidose ocorreram no início do século XX.

O gênero *Echinococcus* pertence ao filo Plathyhelminthes, classe Cestoda, família Taeniidae, sendo conhecidas quatro espécies, cujo estágio larval pode parasitar humanos:

Echinococcus granulosus (Batsch, 1786): a forma larval, hidátide ou cisto hidático apresenta-se com uma só cavidade, responsável pela hidatidose cística ou unilocular. Tem como hospedeiros definitivos cães domésticos e canídeos silvestres e como hospedeiros intermediários ovinos, bovinos, suínos, caprinos, bubalinos, cervídeos, camelídeos e, acidentalmente, o homem. Das quatro espécies que serão citadas, a de maior importância é a *E. granulosus*, que será apresentada posteriormente, de forma mais detalhada.

Echinococcus multilocularis (Leuckart, 1863): a forma larval, o cisto multivesicular, é responsável pela hidatidose alveolar, com caráter difuso, infiltrando-se pelos tecidos, semelhante a um tumor maligno. Tem como hospedeiro definitivo raposas e como hospedeiro intermediário pequenos roedores. Esta parasitose em pacientes humanos é potencialmente grave e geralmente fatal. O sítio primário de desenvolvimento da larva geralmente é o fígado, podendo atingir outros órgãos adjacentes e mesmo distantes. Este caráter difuso dificulta muito a retirada cirúrgica do cisto, uma das formas de tratamento desta doença. Quanto a sua distribuição geográfica, está presente na região Holoártica, especialmente Canadá, Alasca, Sibéria, norte da China, Alemanha, Suíça e França. Estudos epidemiológicos conduzidos na China e Alasca indicaram o cão doméstico como o principal responsável pela infecção humana. Há evidências da dispersão desta parasitose na América do Norte e no Japão, devido ao aumento da população de raposas e progressiva invasão destas nas cidades, com o estabelecimento do ciclo urbano, envolvendo cães domésticos como hospedeiros definitivos.

Echinococcus vogeli (Rausch & Bernstein, 1972): a forma larval é responsável pela hidatidose policística, caracterizada por cistos múltiplos, que podem atingir vários tecidos. Os hospedeiros definitivos são carnívoros silvestres e os hospedeiros intermediários várias espécies de roedores silvestres, principalmente pacas. Os humanos adquirem esta parasitose acidentalmente, sendo a fonte de infecção geralmente cães alimentados com vísceras infectadas de roedores silvestres (pacas e cutias). A evolução da hidatidose policística é de curso lento, assintomático, sendo o órgão mais afetado o fígado, podendo também ser encontrado nos pulmões e mesentério. Os registros da hidatidose policística restringem-se a vários países da América do Sul e Central, com 89 casos descritos. No Brasil, até o ano de 2003, foram relatados 41 casos, sendo a maioria procedente de estados da Região Amazônica, principalmente Acre e Pará.

Echinococcus oligarthus (Diesing, 1863): também causa hidatidose policística, tendo como hospedeiros definitivos felídeos silvestres e como hospedeiros intermediários roedores silvestres (pacas e cutias). Ocorre na América Latina, com três casos registrados em humanos (Venezuela, Suriname e Brasil), mas pouco é conhecido sobre a epidemiologia e as vias de transmissão.

MORFOLOGIA

E. granulosus durante seu desenvolvimento apresenta-se em três diferentes formas: parasito adulto, presente no intestino delgado de cães; ovos eliminados com as fezes dos cães e a forma larval, conhecida como cisto hidático ou hidátide, presente nas vísceras dos hospedeiros intermediários, principalmente ovinos e bovinos.

PARASITO ADULTO

É um cestódeo muito pequeno, medindo de 4 a 6mm de comprimento. O escólex é globoso ou piriforme, com quatro

ventosas e um rostro armado com 30 a 40 acúleos ou ganchos dispostos em duas fileiras. O colo, região de crescimento do cestódeo, é curto, seguindo-se pelo estróbilo constituído por três a quatro proglotes. A primeira proglote é imatura, com órgãos genitais ainda não totalmente desenvolvidos. A segunda é madura, com órgãos genitais masculinos (30 a 50 massas testiculares, canais eferentes, canal deferente, pênis ou cirrus envolto pela bolsa do cirrus), órgãos genitais femininos (ovário, oviduto, oótipo, glândulas vitelogênicas, útero e vagina) e poro genital, localizado à margem da proglote, onde abre-se a vagina e a bolsa do cirrus. Na terceira proglote, que corresponde a 1/3 ou metade do estróbilo, encontra-se o útero, ocupando todo o espaço da proglote, contendo no seu interior 500 a 800 ovos (Figs. 26.1 e 26. 2).

Ovos

Os ovos, ligeiramente esféricos, medem 32µm de diâmetro e são constituídos por uma membrana externa, denominada embrióforo, contendo no seu interior a oncosfera ou embrião hexacanto, onde estão presentes seis ganchos ou acúleos.

Cisto Hidático

Apresenta-se de forma arredondada, com dimensões variadas, dependendo da idade do cisto e do tecido onde este está localizado. Em infecções recentes mede cerca de 1mm, porém, meses depois, pode medir vários centímetros (Fig. 26.3).

O cisto hidático é formado por três membranas e outras estruturas, iniciando-se pela parte externa:

- *membrana adventícia*: geralmente é espessa, constituída por tecido fibroso, resultante de uma reação do hospedeiro à presença da larva e seus metabólitos;
- *membrana anista ou hialina*: formada pela membrana germinativa, tem um aspecto hialino e homogêneo (semelhante a albumina de ovo cozido), constituída, principalmente, por proteínas e mucopolissacarídeos. A espessura aumenta com a idade do cisto e geralmente atinge 0,5mm;
- *membrana germinativa ou prolígera*: é a membrana mais interna, mede aproximadamente 10µm de espessura, com a superfície rugosa, onde são visualizadas inúmeras microvilosidades e vesículas prolígeras. É o elemento fundamental do cisto, pois a partir dela serão formados todos os demais componentes do cisto (membrana anista, vesículas prolígeras e protoescóleces);
- *vesículas prolígeras*: a partir da membrana prolígera são formadas internamente por brotamento (reprodução assexuada por poliembrionia) centenas de vesículas, que permanecem ligadas à membrana prolígera por um pedúnculo. Medem cerca de 1mm de diâmetro e no seu interior são formados de dois a 60 protoescóleces;

Fig. 26.1 - *Adulto de Echinococcus granulosus, mostrando escolex e proglotes imatura, matura e duas grávidas (a última, repleta de ovos, pronta para desprender-se do parasito).*

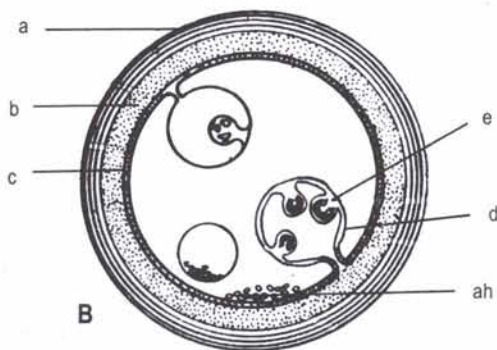
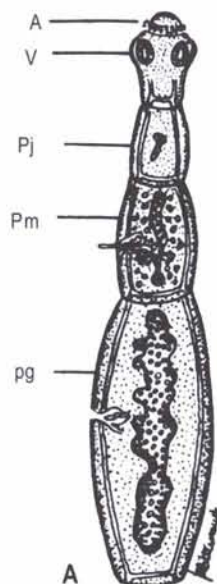



Fig. 26.2 — Echinococcus granulosus — *A) Verme adulto: A — rostro armado; V — ventosas; Pj — proglote jovem; Pm — proglote madura; Pg — proglote grávida; B) Cisto hidático ou hidátide (medindo cerca de 5cm de diâmetro) apresentando: a — membrana adventícia (produzida pelo órgão parasitado); b — membrana anista; c — membrana prolígera; d — vesícula prolígea; e — escólex (ou protoescóleces); ah — areia hidática.*

Fig. 26.3 — *Cisto hidático implantado no epiploon, onde pode-se observar membrana adventícia (mais externamente), membrana anista e aderida a esta membrana prolígera, líquido hidático e areia hidática (foto gentilmente cedida pelo Dr. Heitor Alberto Jannke, Dep. Patologia, UFPel).*

- *protoescólex ou escólex invaginado*: apresenta forma ovóide com quatro ventosas e rostro armado com duas fileiras de acúleos, medindo cerca de 120μm;
- *líquido hidático*: o cisto hidático está cheio de um líquido cristalino, contendo em sua composição mucopolissacarídeos, colesterol, lecitinas e diversos aminoácidos, com grande capacidade antigênica;
- *areia hidática*: constituída por vesículas prolígeras, fragmentos de membrana prolígera e protoescoleces que se soltam e ficam livres dentro do cisto. Em cistos férteis, 1cm^3 dessa areia pode conter até 40.000 protoescóleces;
- *cistos hidáticos anômalos*: o cisto hidático, enquanto mantiver sua integridade e vitalidade normais apresenta-se como descrito acima. Contudo, em situações adversas, como as causadas por traumatismo, envelhecimento, perda de líquido por ruptura ou punção, ou ainda por alterações bioquímicas devido a penetração de bile ou urina, infecção bacteriana, podem desencadear um processo de formação de *cistos hidáticos filhos (secundários) endógenos* ou *exógenos*. Os *cistos endógenos filhos*, que originalmente eram constituídos por uma única cavidade (unilocular), passam a apresentar diversas cavidades, sendo denominado cisto multivesicular, produzindo suas próprias vesículas prolígeras e protoescóleces, à semelhança do cisto hidático-mãe (primário). Os *cistos hidáticos filhos exógenos* podem ser localizados em vários tecidos, principalmente em casos de ruptura de cistos primários, sendo comumente encontrados nos ossos. Nesta localização, os cistos não apresentam membrana adventícia e, à medida que crescem, avançam pelo tecido ósseo, formando hérnias com a exteriorização da membrana germinativa, a partir da qual serão originados cistos exógenos filhos.

BIOLOGIA

Hábitat

O parasito adulto localiza-se junto à mucosa do intestino delgado de cães, hospedeiros definitivos e o cisto hidático é encontrado, principalmente, no fígado e nos pulmões de ovinos, bovinos, suínos, caprinos e cervídeos, hospedeiros intermediários. Em humanos, hospedeiro intermediário acidental, as localizações preferenciais dos cistos são fígado, pulmões, além de outros órgãos, como cérebro, ossos, baço, músculos, rins etc.

Ciclo Biológico

Os ovos eliminados com as fezes dos cães, isoladamente ou dentro das proglotes grávidas, chegam ao meio ambiente, contaminando as pastagens peridomicílio e o domicílio. Esses ovos, quando eliminados, já são infectantes, permanecendo viáveis por vários meses em locais úmidos e sombrios, mas são rapidamente destruídos em locais secos e com grande incidência de luz solar. Os ovos são ingeridos junto ao alimento e, no estômago, o embrióforo é semidigerido pela ação do suco gástrico. No duodeno, em contato com a bile, liberam a oncosfera ou embrião hexacanto, que através de seus ganchos penetra na mucosa intestinal, alcançando a circulação sangüínea venosa, chegando ao fígado e aos pulmões e, mais raramente, a outros órgãos. Após seis meses da ingestão do ovo, o cisto hidático estará maduro, permanecendo viável por vários anos no hospedeiro intermediário. Nos hospedeiros definitivos, a infecção ocorre através da ingestão de vísceras, principalmente de ovinos e bovinos com cisto hidático fértil, ou seja, cistos contendo protoescóleces. Estes ao chegarem no intestino, sob ação principalmente da bile, evaginam e fixam-se à mucosa, atingindo a maturidade em dois meses, quando proglotes grávidas e ovos começam a aparecer nas fezes. Os parasitos adultos vivem aproximadamente quatro meses e, portanto, se não houver reinfecção, o cão ficará curado desta parasitose (Fig. 26.4).

Transmissão

Os cães adquirem a infecção (equinococose) ao serem alimentados com vísceras dos hospedeiros intermediários contendo cistos hidáticos férteis. Já os hospedeiros intermediários, adquirem a infecção (hidatidose) ao ingerirem ovos eliminados no ambiente pelos cães parasitados. Nos humanos, a infecção muitas vezes ocorre na infância, devido ao contato mais próximo das crianças com os cães, que quando infectados apresentam uma grande quantidade de ovos aderidos ao pêlo, principalmente da região perianal. Crianças, por terem pouco cuidado com a higiene, principalmente sem o hábito de lavar as mãos antes de alimentar-se, ao brincarem com cães, podem ingerir diretamente estes ovos ou juntamente com alimentos contaminados.

PATOGENIA E SINTOMAS

Como a evolução dos cistos é lenta, as lesões e os sintomas desencadeados podem levar anos para serem percebidos, ocorrendo somente quando o cisto já atinge grandes dimensões. Cistos pequenos, bem encapsulados e calcificados, podem permanecer assintomáticos por anos ou toda vida do hospedeiro.

A patogenia da hidatidose humana dependerá dos órgãos atingidos, locais, tamanhos e número de cistos. No fígado e pulmões, no caso de um único cisto, desde que não

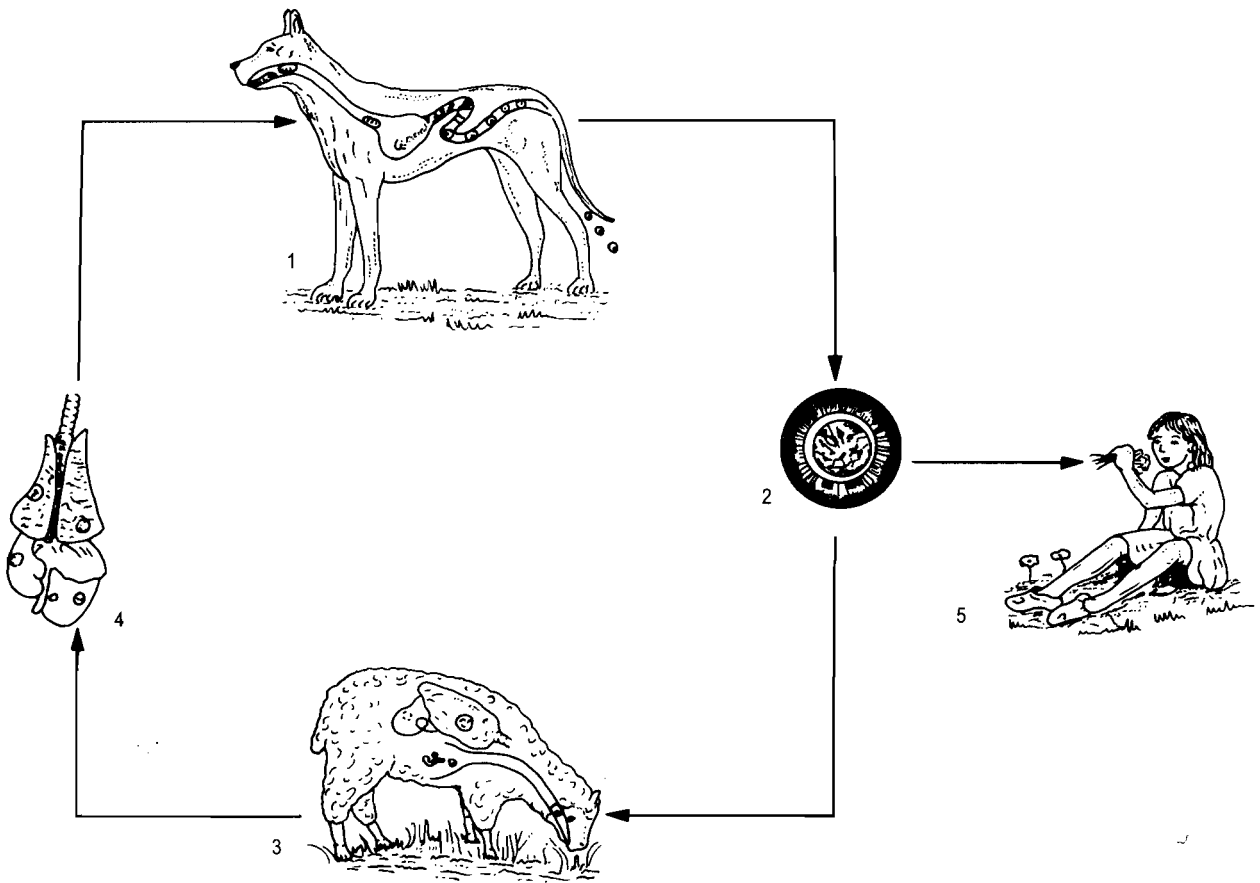



Fig. 26.4 — *Ciclo do* Echinococcus granulosus*: 1 — cão parasitado por vermes adultos; 2 — ovos eliminados para o meio exterior contaminando pastos, alimentos ou mãos de criança; 3 — ovino (hospedeiro normal) ingerindo ovos; 4 — desenvolvimento do cisto hidático nas vísceras (fígado e pulmões) do ovino, que serão ingeridas por cães; 5 — criança (hospedeiro acidental) ingerindo ovos.*

atinja grandes dimensões e não ocorram rupturas, pode não apresentar sintomas. Entretanto, no cérebro, pode ser de curso grave, caso não seja diagnosticado e tratado rapidamente. Como já mencionado, a hidatidose pode ocorrer em vários órgãos e tecidos, com patogenia e sintomas decorrentes das alterações nas suas funções vitais, seja através de mecanismos irritativos, mecânicos e/ou alérgicos. Por isto, será abordada a hidatidose nas localizações mais comuns e graves no homem.

Hidatidose hepática: o fígado geralmente é o órgão primário da infecção. O embrião através da circulação atinge o fígado, onde pode ficar retido nos capilares sinusais, causando uma reação inflamatória com a presença de infiltrado de eosinófilos e células mononucleares. A localização preferencial do cisto no fígado é o lobo direito, podendo estar situado profundamente no parênquima ou superficialmente, logo abaixo da cápsula hepática. Quando a localização é mais profunda, pode comprimir o parênquima, vasos e vias biliares. Os sintomas são distúrbios gástricos, sensação de plenitude pós-prandial e, em caso mais graves, pode ocorrer congestão porta e estase biliar, com icterícia e ascite. Quando há ruptura de cisto hepático, existe grande possibilidade de formação de cistos-filhos em vários órgãos da cavidade abdominal e peritonial.

Hidatidose pulmonar: o pulmão é o segundo órgão mais afetado pela hidatidose. O parênquima pulmonar oferece pouca resistência ao crescimento do cisto, que pode atingir grandes dimensões, comprimindo brônquios e alvéolos. As manifestações mais relatadas são cansaço ao esforço físico, dispnéia e tosse com expectoração. Rupturas de cistos neste órgão são mais freqüentes, quando se observa hidatidoptise, com a presença de protoescóleces e fragmentos de membrana prolígera no material de expectoração.

Hidatidose cerebral: esta localização é rara. O tecido cerebral apresenta pouca resistência e os cistos evoluem rápido, com sintomas neurológicos de acordo com a localização do cisto.

Hidatidose óssea: também rara, mas de longa duração. Os cistos, que são desprovidos de membrana adventícia, crescem adaptando-se e invadindo os locais do tecido ósseo, que apresentam menor resistência. Nesta progressão, o cisto sofre estrangulamentos, que muitas vezes expõem a membrana germinativa com a formação de cistos filhos. Embora os cistos neste tecido fiquem ativos por vários anos (até 20 anos), o paciente conserva bom estado geral, sendo muitas vezes o diagnóstico realizado no momento de fraturas do osso, que está fragilizado pela destruição do tecido.

Independente da localização do cisto podem ser observadas reações alérgicas de maneira intermitente, devido ao extravasamento de pequenas quantidades de líquido hidático para os tecidos. No caso de ruptura do cisto, após

punção, cirurgia ou acidentes, o líquido hidático (rico em proteínas e altamente antigênico), ao cair na cavidade abdominal e/ou peritonial, pode desencadear choque anafilático, muitas vezes fatal.

IMUNOLOGIA

Infecções experimentais conduzidas em animais mostram que menos de 5% dos ovos ingeridos produzem cistos, com uma intensa resposta imune desencadeada em animais previamente infectados com oncosferas ou vacinados com antígenos de oncosferas. A resistência ao desafio também é evidente em populações de ovinos nais quais a hidatidose é hiperendêmica. Os mecanismos envolvidos na morte do parasito, por exposições sucessivas, provavelmente são dependentes de anticorpos e mediados pelo complemento. Altos níveis de IgG são observados a partir da 2ª a 11ª semana após infecção. Infecções iniciais desencadeiam uma resposta inflamatória significativa, com infiltrado de neutrófilos e macrófagos, três a cinco dias pós-infecção e um aumento dos leucócitos séricos, principalmente eosinófilos, linfócitos e monócitos, 25-30 dias pós-infecção.

Em infecções humanas, os anticorpos séricos IgG1, IgG4 e IgE antiantígeno de líquido hidático, que é uma mistura complexa de proteínas, contendo vários componentes antigênicos, são capazes de estimular diferentes populações de células T, que irão reconhecer distintos epítopos deste parasito. A elevada produção de IL4, IL5, IL6 e IL10 em pacientes com hidatidose indica a ativação das células Th2, mas também o IFN-γ é produzido, sugerindo que a resposta imune a esse parasito é regulada também pelas células Th1. Vários estudos clínicos de hidatidose sugerem que ocorre uma variação na estimulação das populações de células Th1/Th2 durante a infecção, relacionada com a liberação de antígenos, estando a população de Th2 relacionada com a resposta à suscetibilidade à doença, enquanto as Th1 estão relacionadas com a imunidade protetora.

EPIDEMIOLOGIA

A hidatidose é uma zoonose rural com ampla distribuição geográfica, presente em todos os continentes, sendo mais freqüente no sul e oeste dos Estados Unidos, Canadá, Alasca, Europa, Ásia, Austrália, Nova Zelândia e América do Sul. As regiões de maior prevalência têm tradição na criação de ovinos e no manejo destes animais utilizam o cão.

Na América Latina, segundo estimativas, há cerca de meio milhão de pessoas infectadas com cisto hidático, com alta prevalência em áreas rurais do Chile, Argentina, Uruguai, Peru e Brasil.

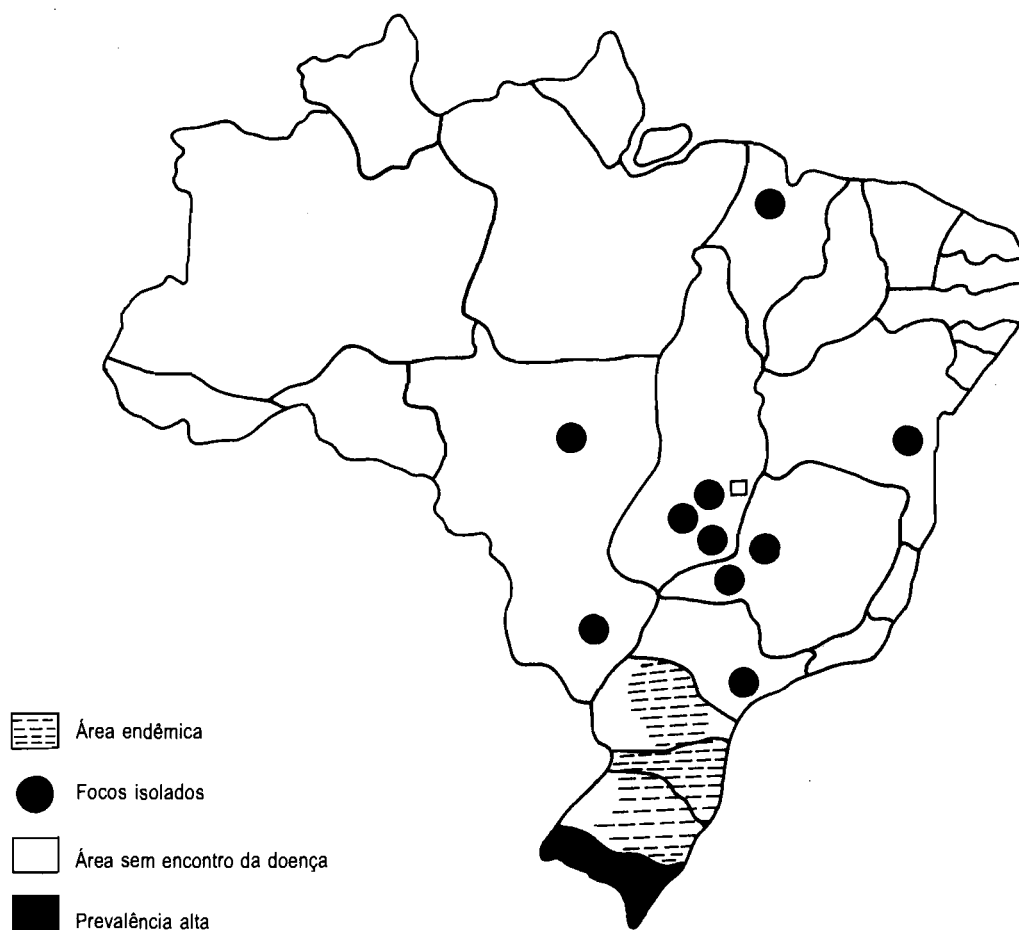



Fig. 26.5 — *Distribuição geográfica de hidatidose no Brasil (fonte: SUCAM e publicações diversas, 1987).*

No Brasil, quase todos os casos de hidatidose têm origem no Rio Grande do Sul (Fig. 26.5), onde esta doença é conhecida desde o início do século XX. Um estudo retrospectivo (últimos 20 anos: 1981-2001) de casos clínico/cirúrgicos, conduzido neste Estado, detectou 742 casos de hidatidose (Fig. 26. 6), e 61,10% destes ocorreram na Região da Campanha, que faz fronteira com o Uruguai e a Argentina, onde a ovinocultura e bovinocultura são expressivas e a utilização de cães no pastoreio dos animais é uma rotina. A maior porcentagem (73%) de casos de hidatidose ocorreu na faixa etária de 16 a 60 anos, sendo o órgão mais acometido o fígado (59,19%), seguido do pulmão (16,92%), com localizações também no baço, rins, cérebro, músculos, coração, ovários, vesícula biliar, peritônio, epíploon e intestino.

O estudo da hidatidose animal e da equinococose em cães, tem sido um indicador da situação da hidatidose humana, principalmente em áreas endêmicas.

A prevalência da hidatidose em bovinos e ovinos é obtida através da inspeção dos animais no momento do abate. No período de 1998 a 2001 na região sul do Rio Grande do Sul, a inspeção estadual detectou cisto hidático em 30% a 35% dos bovinos e 41% dos ovinos. Nesta mesma região, a prevalência da equinococose canina foi de 13% a 38%. Estes dados indicam que a hidatidose permanece endêmica neste Estado, e o habitante do meio rural está continuamente exposto a esta parasitose.

Mesmo sendo esta doença conhecida no Rio Grande do Sul desde o início do século XX e apesar das inúmeras campanhas de controle implantadas, a hidatidose continua sendo um grave problema de saúde pública, visto os hábitos do camponês de alimentar os cães com vísceras cruas, principalmente de ovinos abatidos nas propriedades rurais, e de manter um número grande de cães sem tratamento anti-helmíntico.

Casos isolados de hidatidose, causados por *E. granulosus*, têm sido registrados em outros Estados, como: São Paulo, Mato Grosso, Goiás, Minas Gerais, Bahia e Maranhão. Isto é preocupante, visto a possibilidade de disseminação da hidatidose, mediante a migração de gaúchos, que levam junto seu cão, bem como a comercialização de ovinos de áreas endêmicas para regiões livres desta doença.

Muitos fatores podem determinar a permanência, reinfecção e dispersão da hidatidose:

- presença de grande quantidade de cães nas propriedades rurais e estes parasitados por *E. granulosus;*
- fácil acesso dos cães a vísceras cruas infectadas com cisto hidático, principalmente de ovinos;
- hábito dos camponeses de alimentar os cães com vísceras cruas dos animais abatidos na propriedade, visto ser uma forma econômica de alimentar estes animais;
- falta de tratamento anti-helmíntico aos cães;
- número insuficiente de abatedouros com inspeção veterinária no meio rural;
- precária ou inadequada educação sanitária;
- falta de cuidados sanitários sobre a população de cães no meio rural;
- falta de recursos financeiros e políticos para manter campanhas efetivas contra hidatidose;
- falta de controle sanitário dos animais comercializados nos Estados.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico da Hidatidose Humana

O quadro clínico de hidatidose não é específico, muitas vezes assintomático. Portanto, para um diagnóstico mais preciso, devem ser consideradas informações clínicas, laboratoriais e epidemiológicas.

Clínico: as manifestações clínicas, quando presentes, são geralmente causadas pelo crescimento expressivo do cisto, que leva à compressão e aderência do órgão parasitado e das estruturas adjacentes. Nos exames físicos, dependendo do tamanho e da localização do cisto, podem ser detectadas massas palpáveis, semelhantes a tumores. Em áre-

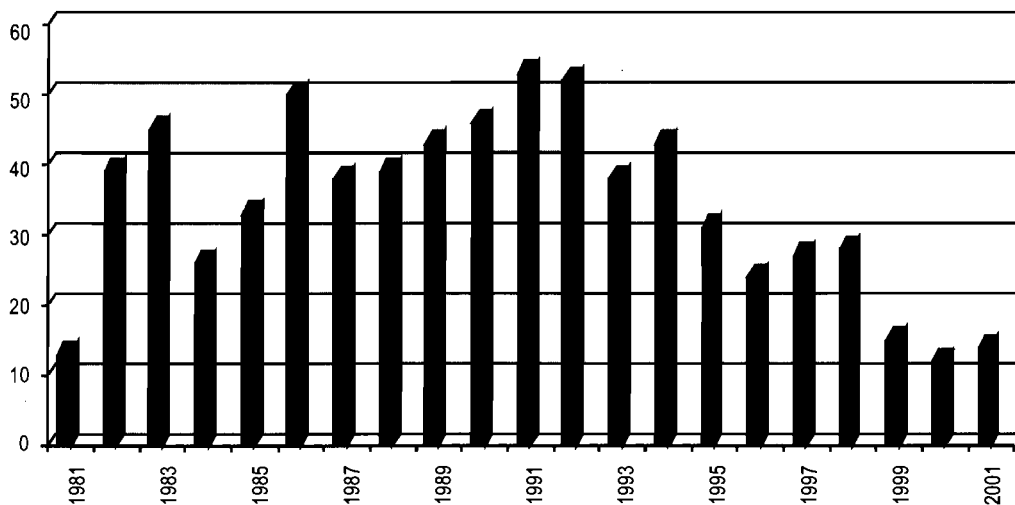



Fig. 26.6 — *Casos clínico/cirúrgicos de hidatidose humana nos últimos 20 anos no Rio Grande do Sul, Brasil.*

as endêmicas, estes achados associados a manifestações hepáticas e pulmonares crônicas são sugestivos de hidatidose.

Laboratorial: as avaliações laboratoriais são utilizadas tanto no diagnóstico primário da hidatidose, como no acompanhamento após o tratamento cirúrgico e/ou medicamentoso. As técnicas de imunodiagnóstico de imunodifusão arco 5, hemaglutinação, imunofluorescência e ELISA são utilizadas na busca de anticorpos específicos a proteínas do líquido hidático. Os antígenos 5 (arco 5) e o recombinante B (EgB), obtidos do líquido hidático, são os mais utilizados. É indicado o uso de duas técnicas na confirmação do diagnóstico. Apesar das técnicas apresentarem uma boa sensibilidade e especificidade, ainda têm-se problemas com as reações cruzadas. Neste caso, a identificação de epítopos específicos de antígenos recombinantes de *E. granulosus*, através do *Immunoblottin,* tem mostrado resultados promissores.

No caso de suspeita de rompimento de cisto pulmonar, deve-se solicitar exame do material de expectoração, para pesquisa de protoescóleces.

Métodos de Imagem: a radiografia foi, e continua sendo, amplamente utilizada como auxiliar no diagnóstico da hidatidose. Atualmente, outras técnicas possibilitam a visualização mais detalhada dos cistos, como: ecografia, ultrasonografia, cintilografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Embora todos esses métodos produzam imagens, muitos deles com riqueza de detalhes, nem sempre são conclusivos, pela semelhança com outras patologias, como tumores.

Laparoscopia: esta técnica cirúrgica é utilizada quando não se tem uma confirmação exata da abrangência e das condições em que se encontra o cisto hidático.

Diagnóstico em Animais

O diagnóstico da equinococose canina através do exame de fezes não fornece um resultado específico, já que os cães podem estar parasitados por outras espécies de cestódeos (*Muticeps multiceps*, *Taenia hidatigera, T. taeniformis, T. pisiformes* e *T. ovis*), que apresentam a morfologia do ovo semelhante. Em estudos epidemiológicos, o diagnóstico é realizado através do exame morfológico do parasito adulto, obtido através da expulsão do cestódeo íntegro, após a administração de bromidrato de arecolina, ou por necropsia de cães e exame do raspado da mucosa intestinal. A técnica de ELISA de captura, para busca de antígenos nas fezes dos cães, tem sido utilizada com excelentes resultados em estudos da prevalência da equinococose. Esses coproantígenos são detectados em suspensões de fezes entre 10-20 dias após infecção e desaparecem três a quatro dias após a eliminação do parasito.

Nos hospedeiros intermediários (bovinos, ovinos, suínos) o diagnóstico da hidatidose é obtido pela presença de cistos ao exame *post-mortem,* no momento do abate destes animais. Estes dados, juntamente com os de equinococose canina, são utilizados em áreas endêmicas para acompanhar a situação de risco da população humana a hidatidose.

PROFILAXIA

As ações propostas na profilaxia da hidatidose e equinococose têm como objetivo romper a transmissão desta zoonose e prevenir a infecção humana. Isto pode ser conseguido através de:

- conscientizar a população rural sobre esta parasitose, vias de transmissão e as medidas de controle, salientando que esta orientação deve iniciar já com as crianças em idade escolar;
- não alimentar cães com vísceras cruas de ovinos, bovinos e suínos (no caso de utilizá-las na alimentação dos cães, estas devem ser bem cozidas);
- incinerar as vísceras parasitadas dos animais abatidos;
- tratar periodicamente, com anti-helmínticos, todos os cães da propriedade;
- ter cuidados com higiene pessoal, lavando as mãos antes de ingerir alimentos e depois de contato com cães;
- impedir o acesso de cães em hortas e reservatórios de água;
- lavar frutas e verduras com água corrente;
- evitar contato direto com cães não-tratados;
- realizar o controle de insetos, principalmente moscas e baratas, que podem carrear ovos;
- inspecionar os animais abatidos nos abatedouros;
- construir abatedouros domiciliares para ovinos e suínos, visto estes serem mais comumente abatidos nas propriedades rurais, impedindo o acesso dos cães ao local de abate;
- manter somente o número necessário de cães às atividades da propriedade.

Vacinas

A profilaxia da hidatidose através de vacinas nos hospedeiros intermediários tem mostrado resultados animadores. Um estudo conduzido na Nova Zelândia, Austrália, China e Argentina, com ovinos vacinados com a proteína recombinante EG95, mostrou proteção de 95%, com imunidade transferida aos cordeiros através do colostro das mães vacinadas.

TRATAMENTO

Tratamento da Hidatidose Humana

O tratamento da hidatidose é realizado através de medicamentos, cirurgia e PAIR (Punção, Aspiração, Injeção e Reaspiração do cisto). Até o início dos anos 80, a cirurgia era o único tratamento da hidatidose e muitos pacientes, principalmente com cistos múltiplos, localização difícil e/ou cistos muito grandes, apresentavam complicações pós-cirúrgicas e recorrência de cistos. Somente com o desenvolvimento dos benzimidazóis, nos anos 70, é que o tratamento medicamentoso tornou-se possível. O primeiro fármaco utilizado no tratamento da hidatidose foi o mebendazol, que embora efetivo, tinha desvantagens pela necessidade de altas doses e tratamentos prolongados, devido à baixa absorção e aos metabólitos resultantes não apresentarem ação antihelmíntica. Posteriormente, iniciaram-se estudos com o albendazol, que mostrou-se mais eficiente e seus metabólitos (sulfoxido de albendazol) mantinham a atividade antihelmíntica.

Tratamento Medicamentoso: a administração de fármacos é utilizada como primeira conduta no tratamento

da hidatidose e como auxiliar nos tratamentos cirúrgicos e da PAIR.

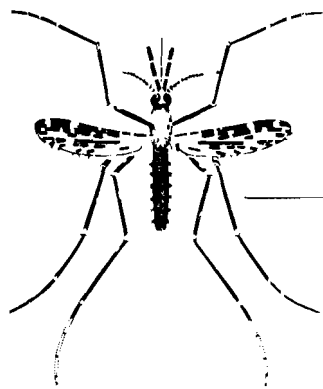
No tratamento da hidatidose o albendazol pode ser administrado de forma contínua (400mg em duas doses diárias durante três a seis meses), ou intermitente (400mg em duas doses diárias, em três a seis ciclos de 28 dias, com intervalos de 14 dias sem medicação). Como auxiliar nos casos cirúrgicos e da PAIR é recomendado 400mg em duas doses diárias, iniciando quatro dias antes e durante um mês após estes procedimentos.

O tratamento da hidatidose utilizando a combinação do praziquantel e albendazol tem mostrado bons resultados, devido ao aumento da concentração plasmática e maior tempo de ação destes medicamentos sobre o parasito.

Tratamento pela PAIR: este tratamento consiste na punção do líquido hidático através de aspiração e inoculação de uma substância protoescolicida (salina hitertônica, etanol, citrinidina ou sulfoxido de albendazol) e reaspiração após 10 minutos. Este tratamento é recomendado nos casos de cistos simples e múltiplos com tamanho entre 5 a 15 cm de diâmetro. A utilização da PAIR no tratamento da hidadidose requer maiores estudos, sendo contra indicada em cistos pulmonares e cerebrais

Tratamento Cirúrgico: é método mais utilizados no tratamento da hidatidose no Brasil. É recomendado em casos de localizações acessíveis e cistos volumosos, sendo necessário a dessensibilização prévia do paciente para evitar processos alérgicos ou anafiláticos.

Tratamento da Equinococose

O praziquantel é utilizado com bons resultados sobre a forma adulta de *E. granulosus* em cães, tanto no tratamento como na profilaxia desta parasitose. Após a administração do medicamento é recomendado prender os animais por 24 horas e todas as fezes eliminadas devem ser incineradas, para evitar a contaminação do ambiente com ovos deste parasito.

Hymenolepis nana

David Pereira Neves

INTRODUÇÃO

Na família Hymenolepididae existem algumas espécies que atingem humanos e roedores, com bastante controvérsia quanto à toxonomia. Assim, o *Hymenolepis nana* (Siebold, 1952) já foi denominado *Taenia nana*, depois *Vampirolepis nana*, e atualmente (2004) é denominado *Rodentolepis nana*.

Essa espécie é cosmopolita, atingindo roedores, humanos e outros primatas, estimando-se que atinja 75 milhões de pessoas que vivam em baixas condições sanitárias e em aglomerados (favelas, creches etc.) no mundo todo.

Portanto, na familia Hymenolepididae temos os seguintes gêneros oriundos de mamíferos:

— *Hymenolepis* Weinland, 1858: espécies desprovidas de rostelo e sem acúleos, oriundas de roedores (H. *diminuta* Rudolphi, 1819);

— *Rodentolepis* Spasskij, 1954: espécies com rostelo armado de acúleos, oriundas de humanos e roedores (*R. nana* (Siebold, 1852);

— *Vampirolepis* Spasskij, 1954: espécies com rostelo armado, porém oriundos de morcegos.

Assim, em decorrência dessa controvérsia e do uso mais freqüente de *Hymenolepis nana*, ainda continuaremos usando aqui este nome antigo, conforme mostrado nas Figs. 27.1 e 27.2.

MORFOLOGIA

Verme Adulto

Mede cerca de 3 a 5cm, com 100 a 200 proglotes bastante estreitas. Cada um destes possui genitália masculina e feminina. O escólex apresenta quatro ventosas e um rostro retrátil armado de ganchos (Fig. 27.1).

Ovos

São quase esféricos, medindo cerca de 40µm de diâmetro. São transparentes e incolores. Apresentam uma membrana externa delgada envolvendo um espaço claro; mais internamente apresentam outra membrana envolvendo a oncosfera. Essa membrana interna apresenta dois mamelões claros em posições opostas, dos quais partem alguns filamentos longos. Entre os alunos, esse ovo é conhecido como "chapéu de mexicano, visto por cima" (Figs. 27.1 e 56.4).

Larva Cisticercóide

É uma pequena larva, formada por um escólex invaginado e envolvido por uma membrana. Contém pequena quantidade de líquido. Mede cerca de 500µm de diâmetro (Fig. 27.1). Como nos demais cestoda, pode-se denominar de protoescólex ao escólex da larva (Fig. 21.4B).

BIOLOGIA

Hábitat

O verme adulto é encontrado no intestino delgado, principalmente íleo e jejuno do homem. Os ovos são encontrados nas fezes e a larva cisticercóide pode ser encontrada

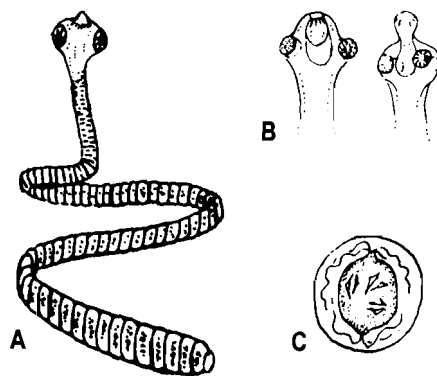



Fig. 27.1 — Hymenolepis nana. *A) Verme adulto; B) detalhe do escólex com o rostro retrátil; C) ovo típico, com o embrião hexacanto e os filamentos polares.*

nas vilosidades intestinais do próprio homem ou na cavidade geral do inseto hospedeiro intermediário (pulgas e carunchos de cereais).

Ciclo Biológico

Esse helminto pode apresentar dois tipos de ciclo: um, monoxênico, em que prescinde de hospedeiro intermediário, e outro, heteroxênico, em que usa hospedeiros intermediários, representados por insetos (pulgas: *Xenopsylla cheopis, Ctenocephalides canis, Pulex irritans* e coleópteros: *Tenebrio molitor, T. obscurus* e *Tribolium confusum*). Observar o esquema do ciclo na Fig. 27.2.

Ciclo monoxêmico: os ovos são eliminados juntamente com as fezes e podem ser ingeridos por alguma criança. Ao passarem pelo estômago, os embrióforos são semidigeridos pelo suco gástrico; daí chegam ao intestino delgado onde ocorre a eclosão da oncosfera, que penetra nas vilosidades do jejuno ou íleo, dando, em quatro dias, uma larva cisticercóide.

Dez dias depois a larva está madura, sai da vilosidade, desenvagina-se e fixa-se à mucosa intestinal através do escólex. Cerca de 20 dias depois já são vermes adultos. Esses possuem uma vida curta, pois cerca de 14 dias depois morrem e são eliminados.

Deve ser ressaltado que esse ciclo é o mais freqüente e que as larvas cisticercóides, nas vilosidades intestinais, estimulam o sistema imune e conferem a imunidade ativa específica.

Ciclo heteroxênico: os ovos presentes no meio externo são ingeridos pelas larvas de algum dos insetos já citados. Ao chegarem ao intestino desses hospedeiros intermediários, liberam a oncosfera, que se transforma em larva cisticercóide. A criança pode acidentalmente ingerir um inseto contendo larvas cisticercóides que, ao chegarem ao intestino delgado, desenvaginam-se, fixam-se à mucosa e 20 dias depois já são vermes adultos.

TRANSMISSÃO

O mecanismo mais freqüente de transmissão é a ingestão de ovos presentes nas mãos ou em alimentos contaminados. Nestes casos ocorrem normalmente poucas reinfecções no hospedeiro, pois a larva cisticercóide, tendo se desenvolvido nas vilosidades da mucosa intestinal, confere forte imunidade ao mesmo. É por esse motivo que esse parasito é mais freqüente entre crianças do que nos adultos: estes já possuem alguma imunidade adquirida ativamente, reduzindo a chance de novas reinfecções (autocura).

Quando o hospedeiro ingere um inseto com larvas cisticercóides e estas dão vermes adultos, pode ocorrer hiperinfecção, uma vez que não há imunidade e milhares de ovos podem ser liberados no intestino, dando uma auto-infecção interna (a oncosfera de cada ovo penetraria na mucosa do íleo, dando uma larva cisticercóide, e esta depois transformar-se-ia em verme adulto).

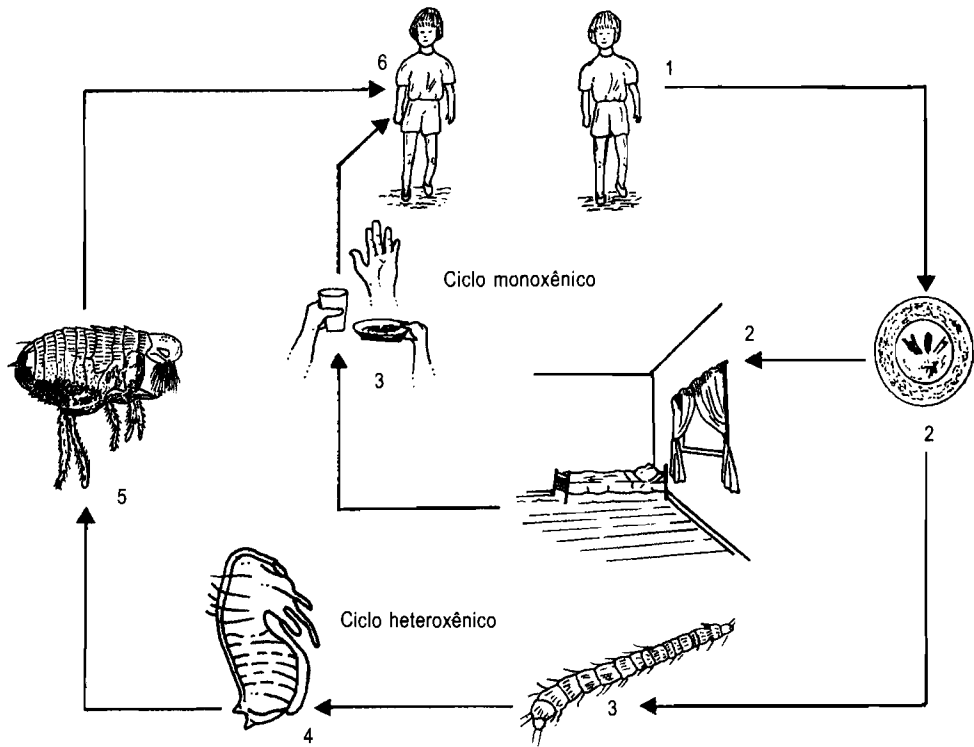



Fig. 27.2 — *Ciclo biológico do* Hymenolepis nana*: 1) criança; 2) ovos eliminados nas fezes e contaminando ambiente; (2') quarto com ovos contaminando alimentos (3') dando ciclo monoxênico (sem hospedeiro intermediário); 3) larva de pulga ingerindo ovos do helminto; 4) pupa de pulga, com larva cisticercóide do helminto; 5) pulga adulta, com larva cisticercóide dentro, que será ingerida por outra criança (6), completando o ciclo heteroxênico (com hospedeiro intermediário).*

Mas para ocorrer essa auto-infecção interna há necessidade de ter havido antes um retroperistaltismo, para que, através desse mecanismo, os ovos (embrióforos) sejam semidigeridos pelo suco gástrico e, após voltarem para o íleo, ocorra a eclosão das larvas.

PATOGENIA

"A generalidade dos autores concorda que as infecções humanas não são usualmente acompanhadas por manifestações clínicas. O aparecimento de perturbações está associado à idade do paciente e ao número de vermes albergados. Os sintomas atribuídos às crianças são: agitação, insônia, irritabilidade, diarréia, dor abdominal, raramente ocorrendo sintomas nervosos, dos quais os mais penosos são ataques epilépticos em formas várias, incluindo cianose, perda de consciência e convulsões" (Milward de Andrade, 1968). As alterações nervosas talvez se devam a uma excitação do córtex, por ação reflexa ou por liberação de toxina.

Na sintomatologia acima indicada, devido à hiperinfecção, ainda se pode notar congestão da mucosa, infiltração linfocitária, pequenas ulcerações, eosinofilia e perda de peso.

Em geral os pacientes com himenolepíase costumam apresentar remissão dos sintomas espontaneamente, sem tratamento. Esse processo ocorre devido à eliminação dos vermes por vários mecanismos de defesa, quais sejam: hiperplasia das células secretoras de muco, com grande produção desse protetor de mucosa, associada à ação do sistema imune com interferência de anticorpos humorais e celulares. Esses mecanismos de expulsão do verme são os mesmos que impedem a reinfecção, especialmente a grande quantidade de muco produzido nessa ocasião e a ação imunológica específica.

DIAGNÓSTICO

CLÍNICO

É de pouca utilidade e difícil, mas em casos de crianças com ataques epileptiformes deve-se pensar primeiramente em alguma verminose, a qual será confirmada, ou não, pelo exame de fezes.

LABORATORIAL

Exame de fezes pelos métodos de rotina e encontro do ovo característico (ver Capítulo 56).

EPIDEMIOLOGIA

Conforme já dissemos na introdução deste capítulo, o rato e o camundongo albergam uma espécie morfologicamente idêntica ao *H. nana*. Entretanto, quanto à possibilidade dos roedores exercerem a função de reservatório do *H. nana* para os humanos, ainda não está bem esclarecido. No Brasil, não se considera o rato e o camundongo como fonte de infecção relevante para a espécie humana. Assim sendo, conclui-se ser nossa espécie o reservatório do *H. nana* que o parasita.

Apesar do *H. nana* ser cosmopolita, ele é mais freqüente nos países ou regiões de clima frio. Entretanto, dentro desses países, dois fatores são muito importantes na determinação da incidência dessa verminose entre a população: densidade populacional e hábito de viver em ambientes fechados. No Brasil, o *H. nana* é mais comum na Região Sul, onde durante os meses de inverno as crianças permanecem por mais tempo em ambiente fechado.

Na população em geral, sua prevalência é muito baixa, ou seja, de 0,04% a 3,5%. Já quando se examina a faixa etária de 2 a 9 anos, em educandários coletivos (creches, asilos, internatos etc.), a prevalência pode chegar a 40,1%.

Os principais fatores que parecem determinar a distribuição e incidência do *H. nana* em nosso meio são:

- resistência curta do ovo no meio externo: até dez dias;
- promiscuidade e maus hábitos higiênicos;
- presença de hospedeiros intermediários próprios no ambiente;
- transmissão ser também direta: criança-fezes-ovos-chão-criança.

PROFILAXIA

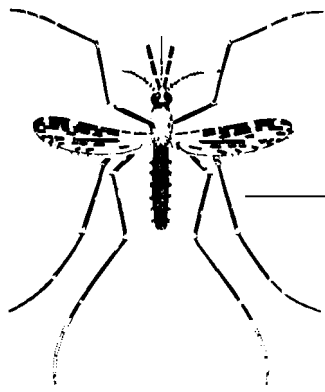
Higiene individual, uso de privadas ou fossas, uso de aspirador de pó e tratamento precoce dos doentes. O combate aos insetos de cereais (carunchos) e pulgas existentes em ambiente doméstico é medida muito útil. Fazer exame de fezes nos demais membros da comunidade (família, creche, etc.) e tratá-los corretamente para se evitar a manutenção de fontes de infecção.

TRATAMENTO

A droga de escolha é o praziquantel, na dose oral de 25mg/kg intervalada de dez dias. Esse intervalo é importante porque o medicamento só atua contra as formas adultas e não sobre as larvas cisticercóides. A miclosamida, na dose de 2g para adultos e 1g para criança, também é eficiente, como a anterior, recomenda-se dar o medicamento em duas vezes, com intervalo de dez dias.

HYMENOLEPIS DIMINUTA RUDOLPHI, 1819

Mede cerca de 30 a 60cm, possuindo escólex com quatro ventosas, sem rostro. São parasitos habituais de ratos e raramente de humanos. O ciclo é sempre heteroxeno e o homem infecta-se ingerindo insetos (pulgas, coleópteros etc.) com a larva cisticercóide. Normalmente, o parasitismo humano não leva a nenhuma alteração orgânica. Em geral, o verme é eliminado dois meses após a infecção. O diagnóstico é feito pelo encontro dos ovos nas fezes (são maiores do que *H. nana* e não possuem os filamentos polares). O tratamento é semelhante aos dos outros *Cestoda.*

Experimentos feitos em camundongos demonstraram que existe uma forte imunidade cruzada entre o *H. nana* e o *H. diminuta*. Quando um camundongo é previamente infestado por uma espécie e depois reinfectado pela outra, essa segunda espécie não consegue se desenvolver no hospedeiro. Isso se deve à antigenicidade não só da forma tecidual (larva cisticercóide) como da forma adulta que é altamente imunogênica, levando à produção de altos títulos de IgG. Em vista disso, pode-se fazer a proteção de hospedeiros (camundongos e humanos) contra o *H. nana,* provocando-se uma infecção controlada e discreta pelo *H. diminuta.*

Outros Cestoda

David Pereira Neves

Neste capítulo, estudaremos o *Dipylidium caninum* (Lineu, 1758), que é um cestoda comum de cães, mas que pode parasitar o ser humano, o *Diphyllobothrium latum* (Lineu, 1758), que parasita o ser humano, mas não é encontrado no Brasil. O *D. caninum* pertence à família Dilepididae e o *D. latum* à Diphyllobothriidae.

DIPYLIDIUM CANINUM

INTRODUÇÃO

O *Dipylidium caninum* é uma espécie muito comum em nosso país, parasitando o intestino delgado de cão. No ser humano, esse parasitismo é raro, tendo sido relatado o encontro de cerca de 150 casos no mundo todo. Em nosso meio, já foram assinalados alguns casos de infecção desse helminto em crianças.

MORFOLOGIA

Mede cerca de 15-20cm de comprimento por 3mm de largura. Rostro retrátil, armado de quatro fileiras de ganchos, bem nítidos. Proglotes grávidas se assemelham à semente de abóbora. Os ovos estão contidos dentro de uma cápsula ovígera (cerca de 20 ovos em cada cápsula).

BIOLOGIA

Hábitat

Intestino delgado de cães, gatos e, eventualmente, de crianças.

Ciclo Biológico

As proglotes grávidas são eliminadas junto com as fezes, onde permanecem por algum tempo movimentando-se por contrações; em alguns casos, pode haver eliminação das proglotes na ausência de defecação. Os ovos liberados são ingeridos por larvas de pulgas (*Ctenocephalides sp.*, *Pulex sp.*) ou coleópteros (*Tribolium* sp., *Tenebrium* sp.). No intestino do artrópode, a oncosfera é liberada, atravessa a parede do tubo digestivo da larva do inseto, atingindo a hemocele. Nessa fase, a oncosfera se transforma em larva cisticercóide e, à medida que o inseto passa pelas fases de pupa e adulto, a larva cisticercóide fica madura ou infectante. Desde que há ingestão do ovo, até larva cisticercóide madura, o tempo requerido é de cerca de 30 dias. Os animais e as crianças se infectam ao ingerirem os insetos contendo a larva cisticercóide. No intestino dos hospedeiros, a maturidade dos vermes é alcançada 30 dias depois da infecção.

Transmissão

Ingestão acidental de insetos contendo larva cisticercóide.

PATOGENIA

Pouco patogênico para crianças. Parece que em infecção maciça, à semelhança do que ocorre em cães e gatos, pode haver irritação da mucosa ou mesmo ataques epileptiformes.

DIAGNÓSTICO

Encontro de proglotes grávidas nas fezes ou, pelo exame parasitológico de fezes, a visualização de cápsulas ovígeras.

TRATAMENTO

A mesma droga indicada para outros cestoda: niclosamida, praziquantel ou o mebendazol.

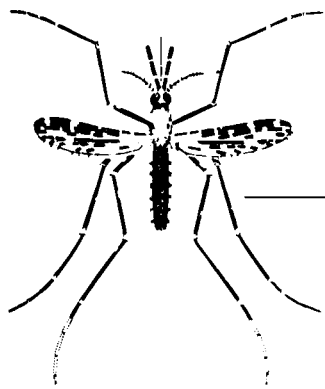
DIPHYLLOBOTHRIUM LATUM

O *Diphyllobothrium latum* (Lineu, 1758) era antigamente conhecido como *Dibothriocephalus latus*. Mede cerca de oito a dez metros, com até 4.000 proglotes; as proglotes apresentam duas pseudobotrídias características (Fig. 19.3). É parasito do intestino delgado do homem. É encontrado no norte da Europa, Rússia, Japão, Filipinas, parte dos EUA e

sul do Chile, países onde existe o hábito de se comer carne de peixe crua (ou em conservas caseiras). O verme adulto elimina ovos que saem nas fezes, contendo uma massa de células no seu interior; depois de alguns dias (15 dias na temperatura de 25°C), há formação de uma larva ciliada — o coracídio. Quando o ovo maduro chega até a água, o coracídio levanta o opérculo e sai nadando. É então ingerido por crustáceos — *Cyclops* e *Diaptomus* —, que são os primeiros hospedeiros intermediários. Na cavidade geral dos mesmos transformam-se em larvas **procercóides**, em 20 dias. Nessa fase são ingeridos (com os crustáceos) pelo segundo hospedeiro intermediário: peixes — truta e salmão. Nesses hospedeiros, as larvas atravessam a parede intestinal e vão fixar-se nos músculos, transformando-se em larva **plerocercóide** ou **espargano**. O homem se infecta ao comer a carne contendo os esparganos.

A patogenia desse verme está ligada ao seu consumo de vitamina B_{12}, causando uma anemia perniciosa no portador: a anemia botricefálica.

A profilaxia consiste em não se comer carne de peixe crua, o que é normal em nosso meio. Aliás, o hábito de só comer carne de peixe bem cozida impediu o desenvolvimento dessa verminose entre nós.

O tratamento consiste no uso de um tenífugo, acrescido de vitamina B_{12}.

Ascaris lumbricoides 29

Amália Verônica Mendes da Silva
Cristiano Lara Massara

INTRODUÇÃO

Na família Ascarididae, subfamília Ascaridinae, são encontradas espécies de grande importância médico-veterinária representadas principalmente pelo *Ascaris lumbricoides* Linnaeus, 1758 e *A. suum* Goeze, 1882, que parasitam, respectivamente, o intestino delgado de humanos e de suínos. Estes helmintos são citados com freqüência, pela ampla distribuição geográfica e pelos danos causados aos hospedeiros. São popularmente conhecidos como lombriga ou bicha, causando a doença denominada ascaridíase e, menos freqüentemente, ascaridose ou ascariose.

Do ponto de vista morfológico e biológico as duas espécies são semelhantes, observando-se pequenas diferenças com relação ao comprimento, ao tamanho dos dentículos das margens serrilhadas dos três lábios e à grande quantidade de ovos colocados pela espécie parasita de suínos, cerca de um milhão por dia. Existe controvérsia se a ascaridíase é uma zoonose ou não. Entretanto, trabalhos mencionam que pode haver infecções cruzadas, isto é, a espécie do suíno pode infectar humanos e vice-versa, com duração normal do parasitismo.

O *A. lumbricoides* é encontrado em quase todos os países do mundo e ocorre com freqüência variada em virtude das condições climáticas, ambientais e, principalmente, do grau de desenvolvimento socioeconômico da população. Os dados de prevalência são muito antigos, pontuais e todos com base em estimativas. Stoll (1947) baseando-se em dados obtidos através da literatura estimou em 644 milhões o número de indivíduos parasitados por *A. lumbricoides* em todo o mundo. Dados de 1984 da Organização Mundial de Saúde relataram que 1 bilhão de pessoas apresentavam-se infectadas. Chan *e cols.*, em 1994 estimaram em 1,5 bilhão o número de pessoas que albergavam o parasito. No Brasil, utilizando os resultados do inquérito helmintológico realizado por Pellon & Teixeira em 1950, Pessoa (1967) calculou a prevalência da ascaridíase em 71,4%. Vinha (1971), analisando os dados fornecidos pelo antigo Departamento de Nacional de Endemias Rurais, estimou a prevalência para população brasileira em 60%. Atualmente, apesar das campanhas realizadas nas escolas, sabe-se que os níveis de parasitismo continuam elevados, especialmente em crianças com idade inferior a 12 anos em várias regiões brasileiras quer seja na cidade ou em zonas rurais.

MORFOLOGIA

O estudo da morfologia deste parasito deve ser feito observando-se as fases evolutivas do seu ciclo biológico, isto é, os vermes macho e fêmea e o ovo. As formas adultas são longas, robustas, cilíndricas e apresentam as extremidades afiladas. No entanto, deve-se mencionar que o tamanho dos exemplares de *A. lumbricoides* está na dependência do número de parasitos albergados e do estado nutricional do hospedeiro. Assim, as dimensões dadas para machos e fêmeas referem-se a helmintos recolhidos de crianças com baixas cargas parasitárias e bem nutridas

Nota: ver descrições gerais de Nematoda no Capítulo 21.

MACHOS

Quando adultos, medem cerca de 20 a 30cm de comprimento e apresentam cor leitosa. A boca ou vestíbulo bucal está localizado na extremidade anterior, e é contornado por três fortes lábios com serrilha de dentículos e sem interlábios. À boca, segue-se o esôfago musculoso e, logo após, o intestino retilíneo. O reto é encontrado próximo à extremidade posterior. Apresenta um testículo filiforme e enovelado, que se diferencia em canal deferente, continua pelo canal ejaculador, abrindo-se na cloaca, localizada próximo à extremidade posterior. Apresentam ainda dois espículos iguais que funcionam como órgãos acessórios da cópula. Não possuem gubernáculo. A extremidade posterior fortemente encurvada para a face ventral é o caráter sexual externo que o diferencia facilmente da fêmea. Notam-se ainda na cauda papilas pré e cloacais.

FÊMEAS

Medem cerca de 30 a 40cm, quando adultas, sendo mais robustas que os exemplares machos. A cor, a boca e o aparelho digestivo são semelhantes aos do macho. Apresentam

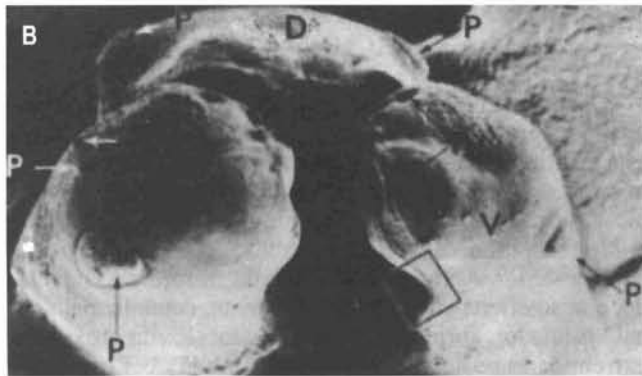
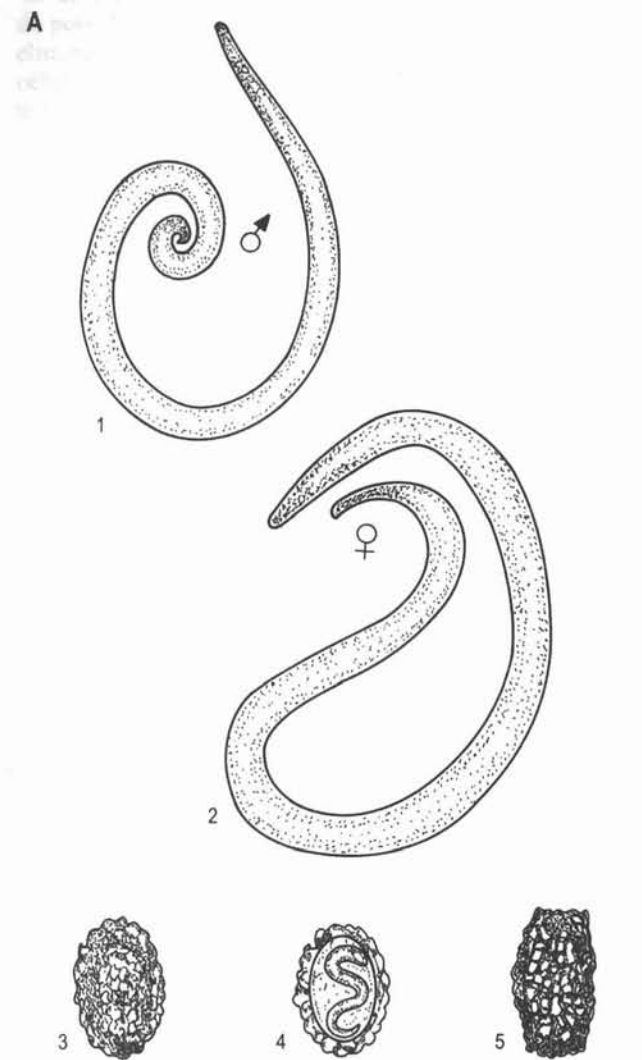



Fig. 29.1 — Ascaris lumbricoides. *A — a) macho (extremidade posterior recurvada); b) fêmea (extremidade posterior reta); c) ovo fértil não-embrionado; d) ovo fértil embrionado; e) ovo infértil. B — f) extremidade anterior mostrando os três fortes lábios (D — lábio dorsal; V — lábios ventrais; P — papilas) J. Parasitology 59 (1):143, 1973).*

dois ovários filiformes e enovelados que continuam como ovidutos, diferenciando em úteros que vão se unir em uma única vagina, que se exterioriza pela vulva, localizada no terço anterior do parasito. A extremidade posterior da fêmea é retilínea.

Ovos

Originalmente são brancos e adquirem cor castanha devido ao contato com as fezes. São grandes, com cerca de 50 µm de diâmetro, ovais e com cápsula espessa, em razão da membrana externa mamilonada, secretada pela parede uterina e formada por mucopolissacarídeos. A essa membrana seguem-se uma membrana média constituída de quitina e proteína e outra mais interna, delgada e impermeável à água constituída de 25% de proteínas e 75% de lipídios. Esta última camada confere ao ovo grande resistência às condições adversas do ambiente. Internamente, os ovos dos ascarídeos apresentam uma massa de células germinativas. Freqüentemente podemos encontrar nas fezes ovos inférteis. São mais alongados, possuem membrana mamilonada mais delgada e o citoplasma granuloso. Algumas vezes, ovos férteis podem apresentar-se sem a membrana mamilonada.

BIOLOGIA

Hábitat

Em infecções moderadas, os vermes adultos são encontrados no intestino delgado, principalmente no jejuno e íleo, mas, em infecções intensas, estes podem ocupar toda a extensão do intestino delgado. Podem ficar presos à mucosa, com auxílio dos lábios ou migrarem pela luz intestinal.

Ciclo Biológico

É do tipo monoxênico, isto é, possuem um único hospedeiro. Cada fêmea fecundada é capaz de colocar, por dia, cerca de 200.000 ovos não-embrionados, que chegam ao ambiente juntamente com as fezes. Os ovos férteis em presença de temperatura entre 25°C e 30°C, umidade mínima de 70% e oxigênio em abundância tornam-se embrionados em 15 dias.

A primeira larva (L_1) forma dentro do ovo e é do tipo rabditóide, isto é, possui o esôfago com duas dilatações, uma em cada extremidade e uma constrição no meio. Após uma semana, ainda dentro do ovo, essa larva sofre muda transformando-se em L_2 e, em seguida, nova muda transformando-se em L_3 infectante com esôfago tipicamente filarióide (esôfago retilíneo). Até há pouco tempo considerava-se como forma infectante o ovo contendo a L_2 no seu interior. Entretanto, após os trabalhos de Araújo (1972), Artigas & Ueta (1989) e de Austin *e cols.* (1990) demonstrou-se que em *A. lumbricoides* e outros ascarídeos a forma infectante é a L_3 dentro do ovo. Estas formas permanecem infectantes no solo por vários meses podendo ser ingeridas pelo hospedeiro (Fig. 29.2). Após a ingestão, os ovos contendo a L_3 atravessam todo o trato digestivo e as larvas eclodem no intestino delgado. A eclosão ocorre graças a fatores ou estímulos fornecidos pelo próprio hospedeiro, como a presença de agentes redutores, o pH, a temperatura, os sais e, o mais importante, a concentração CO_2 cuja ausência inviabiliza a eclosão. As larvas, uma vez liberadas, atravessam a parede intestinal na altura do ceco,

caem nos vasos linfáticos e nas veias e invadem o fígado entre 18 e 24 horas após a infecção. Em dois a três dias chegam ao coração direito, através da veia cava inferior ou superior e quatro a cinco dias após são encontradas nos pulmões (ciclo de LOSS). Cerca de oito dias da infecção, as larvas sofrem muda para L_4, rompem os capilares e caem nos alvéolos, onde mudam para L_5. Sobem pela árvore brônquica e traquéia, chegando até a faringe. Podem então ser expelidas com a expectoração ou serem deglutidas, atravessando incólumes o estômago e fixando-se no intestino delgado. Transformam-se em adultos jovens 20 a 30 dias após a infecção. Em 60 dias alcançam a maturidade sexual, fazem a cópula, ovipostura e já são encontrados ovos nas fezes do hospedeiro. Os vermes adultos têm uma longevidade de um a dois anos (Fig. 29.2).

Fig. 29.2 — *Ciclo de* A. lumbricoides*: 1) ovo não-embrionado no exterior; 2) ovo torna-se embrionado (L_1 rabditóide); 3) embrião passa para L_3 rabditóide infectante (dentro do ovo); 4) contaminação de alimentos ou mãos veiculando ovos até a boca. Daí chegam ao intestino delgado, onde emergem as larvas que vão ao ceco, chegam ao sistema porta e depois ao fígado; ganham veia cava, vão ao coração, pulmões e faringe; larvas são então deglutidas e chegam ao intestino delgado, transformando-se em vermes adultos, ocorrendo oviposição dois a três meses após a infecção.*

TRANSMISSÃO

Ocorre através da ingestão de água ou alimentos contaminados com ovos contendo a L_3. A literatura registra grande número de artigos que avaliam a contaminação das águas de córregos que são utilizadas para irrigação de hortas levando a contaminação de verduras com ovos viáveis. Poeira, aves e insetos (moscas e baratas) são capazes de veicular mecanicamente ovos de *A. lumbricoides*. Pesquisas revelaram que além destes mecanismos a transmissão pode ocorrer pela contaminação do depósito subungueal com ovos viáveis, principalmente em crianças, verificando-se níveis de contaminação que variavam de 20 a 52%.

Os ovos de *A. lumbricoides* têm uma grande capacidade de aderência a superfícies, o que representa um fator importante na transmissão da parasitose. Uma vez presente no ambiente ou em alimentos, estes ovos não são removidos com facilidade por lavagens. Por isto, o uso de substâncias que tenham capacidade de inviabilizar o desenvolvimento dos ovos em ambientes e alimentos é de grande importância para o controle da transmissão.

A ação de 16 produtos detergentes e desinfetantes de uso doméstico e laboratorial foi testada e verificou-se a inibição completa do embrionamento dos ovos de *A. lumbricoides* em todos os tempos e diluições testadas por apenas um dos produtos. Por outro lado, verificou-se o aumento na porcentagem de embrionamento dos ovos com um dos desinfetantes utilizados, quando comparado com o controle.

A resistência dos ovos de *A. lumbricoides* a vários agentes terapêuticos é uma outra característica importante na transmissão da doença. Testando-se a capacidade ovicida de levamisol, cambendazol, pamoato de pirantel, mebendazol, praziquantel e tiabendazol concluiu-se que somente o último medicamento foi efetivo na inibição completa do embrionamento dos ovos 48 horas após o tratamento. Já o tratamento com tiabendazol de indivíduos infectados com *Ascaris* confirmou-se a atividade ovicida intra-uterina da droga, após eliminação dos vermes.

PATOGENIA

Deve ser estudada acompanhando-se o ciclo deste helminto, ou seja, a patogenia das larvas e dos adultos. Em ambas as situações, a intensidade das alterações provocadas está diretamente relacionada com o número de formas presentes no parasito.

LARVAS

Em infecções de baixa intensidade, normalmente não se observa nenhuma alteração. Em infecções maciças encontramos lesões hepáticas e pulmonares. No fígado, quando são encontradas numerosas formas larvares migrando pelo parênquima, podem ser vistos pequenos focos hemorrágicos e de necrose que futuramente tornam-se fibrosados. Nos pulmões ocorrem vários pontos hemorrágicos na passagem das larvas para os alvéolos. Na realidade, a migração das larvas pelos alvéolos pulmonares, dependendo do número de formas presentes, pode determinar um quadro pneumônico com febre, tosse, dispnéia e eosinofilia. Há edemaciação dos alvéolos com infiltrado parenquimatoso eosinofílico, manifestações alérgicas, febre, bronquite e pneumonia (a este conjunto de sinais denomina-se síndrome de Löeffler). Na tosse produtiva (com muco) o catarro pode ser sanguinolento e apresentar larvas do helminto. Estas manifestações geralmente ocorrem em crianças e estão associadas ao estado nutricional e imunitário das mesmas.

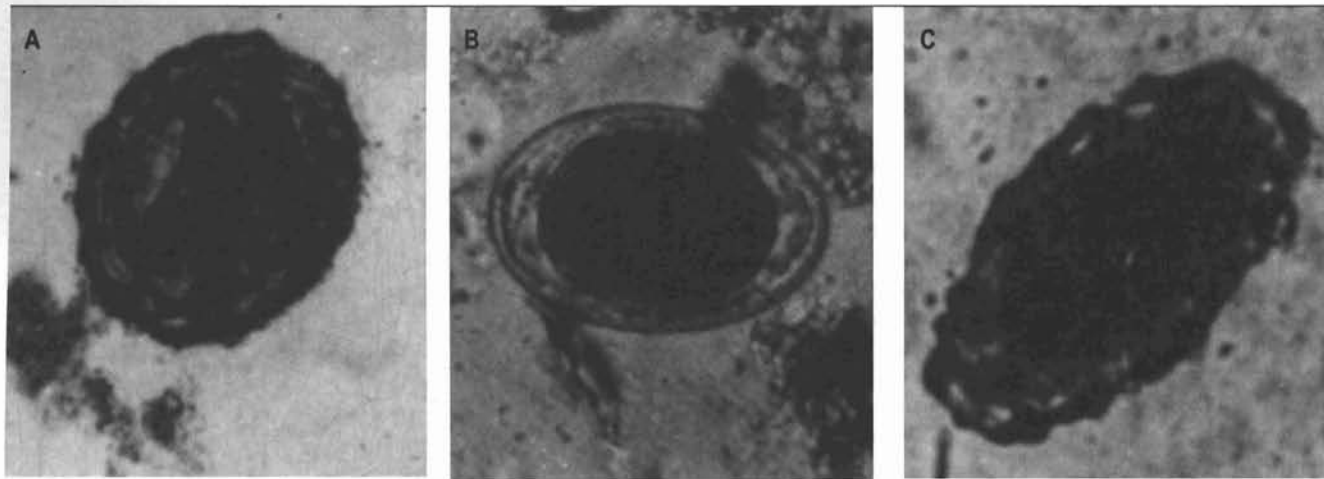



Fig. 29.3 — *Ovos de* A. lumbricoides*: A) ovo fértil normal; B) ovo fértil decorticado; C) ovo infértil (foto gentilmente cedida por Mosby Co. Medical Parasitology, 1981).*

Vermes Adultos

Em infecções de baixa intensidade, três a quatro vermes, o hospedeiro não apresenta manifestação clinica. Já nas infecções médias, 30 a 40 vermes, ou maciças, 100 ou mais vermes, podemos encontrar as seguintes alterações:

- ação espoliadora: os vermes consomem grande quantidade de proteínas, carboidratos, lipídios e vitaminas A e C, levando o paciente, principalmente crianças, à subnutrição e depauperamento físico e mental;
- ação tóxica: reação entre antígenos parasitários e anticorpos alergizantes do hospedeiro, causando edema, urticária, convulsões epileptiformes etc.;
- ação mecânica: causam irritação na parede e podem enovelar-se na luz intestinal, levando à sua obstrução. Este quadro parece não ser incomum e Silva e cols. (1997) após estudos realizados em sete países com diferentes níveis de prevalências de ascaridíase concluíram que a obstrução intestinal é a mais comum das complicações agudas contabilizando três quartos de todas as complicações. As crianças são mais propensas a este tipo de complicação, causada principalmente pelo menor tamanho do intestino delgado e pela intensa carga parasitária;
- localização ectópica: nos casos de pacientes com altas cargas parasitárias ou ainda em que o verme sofra alguma ação irritativa, a exemplo de febre, uso impróprio de medicamento e ingestão de alimentos muito condimentados o helminto desloca-se de seu hábitat normal atingindo locais não-habituais. Aos vermes que fazem esta migração dá-se o nome de "áscaris errático".

A literatura registra um número de situações ectópicas que podem levar o paciente a quadros graves necessitando algumas vezes intervenção cirúrgica:

- apêndice cecal causando apendicite aguda;
- canal colédoco, causando obstrução do mesmo;
- canal de Wirsung, causando pancreatite aguda;
- eliminação do verme pela boca e narinas.

Além destes locais, vermes adultos e formas larvares já foram encontrados no ouvido médio, narinas e trompa de Eustáquio.

É muito comum entre crianças o aparecimento de uma alteração cutânea, que consiste em manchas, circulares, disseminadas pelo rosto, tronco e braços. Tais manchas são popularmente denominadas "pano", e são comumente relacionadas com o parasitismo pelo *A. lumbricoides*. Na realidade não existe nenhuma comprovação científica deste fato, mas algumas observações sugerem uma analogia entre manchas cutâneas e ascaridíase. Parece que seriam causadas pelo verme que consome grande quantidade de vitaminas A e C, provocando despigmentações circunscritas. Após a terapêutica e eliminação do verme, as manchas tendem a desaparecer.

DIAGNÓSTICO

Clínico

Usualmente a ascaridíase humana é pouco sintomática, por isto mesmo difícil de ser diagnosticada em exame clínico, sendo a gravidade da doença determinada pelo número de vermes que infectam cada pessoa. Como o parasito não se multiplica dentro do hospedeiro, a exposição contínua a ovos infectados é a única fonte responsável pelo acúmulo de vermes adultos no intestino do hospedeiro.

Laboratorial

É feito pela pesquisa de ovos nas fezes. Como as fêmeas eliminam diariamente milhares de ovos por dia, não há necessidade, nos exames de rotina, de metodologia específica ou métodos de enriquecimento, bastando a técnica de sedimentação espontânea. Contudo, o método de Kato modificado por Katz é bastante eficiente e recomendado pela Organização Mundial de Saúde para inquéritos epidemiológicos. Esta técnica permite a quantificação dos ovos e conseqüentemente estima o grau de parasitismo dos portadores, compara dados entre várias áreas trabalhadas e demonstra maior rigor no controle de cura.

Deve-se ressaltar que em infecções exclusivamente com vermes fêmeas, todos os ovos expelidos serão inférteis, enquanto em infecções somente com vermes machos o exame de fezes será consistentemente negativo.

TRATAMENTO

O potencial do tratamento das helmintoses intestinais aumentou em muito com a descoberta dos benzimidazóis. Estas drogas são altamente efetivas contra o *A. lumbricoides* e outras helmintoses intestinais.

A Organização Mundial da Saúde recomenda quatro drogas — albendazol, mebendazol, levamisol e pamoato de pirantel — para o tratamento e controle de helmintos transmitidos pelo solo.

Albendazol: é um componente dos benzimidazóis com um amplo espectro antiparasitário, principalmente para o *Ascaris* ssp. A droga é encontrada sob a forma de comprimidos de 200 e 400mg, e de suspensão oral de 100mg/5ml. A dose única de 400mg é altamente eficaz contra a ascaridíase, mostrando níveis de cura e de redução de ovos de até 100%. Este fármaco pode atuar de duas maneiras: através da ligação seletiva nas tubulinas inibindo a tubulina-polimerase, previnindo a formação de microtúbulos e impedindo a divisão celular; e, ainda, impedindo a captação de glicose inibindo a formação de ATP que é usado como fonte de energia pelo verme. A droga é pouco absorvida pelo hospedeiro e sua ação anti-helmíntica ocorre diretamente no trato gastrointestinal. A fração absorvida é metabolizada no fígado, tendo uma vida média de aproximadamente nove horas. Após este período é excretada com a bile através dos rins.

Mebendazol: é um outro derivado dos benzimidazóis com ampla e efetiva atividade anti-helmíntica. É encontrada sob a forma de comprimidos de 100 e 500mg e também em suspensão oral de 100mg/5ml. O mecanismo de ação de mebendazol é o mesmo descrito para o albendazol. A dose única de 500mg mostrou alta efetividade contra a ascaridíase e outras parasitoses intestinais. A absorção da droga é pequena, mas pode ser aumentada pela ingestão de alimentos gordurosos. É metabolizada predominantemente no fígado e sua excreção pode ocorrer pela bile e urina. Usualmente a maior parte da droga é encontrada inalterada nas fezes, o que explica sua excelente atividade contra os helmintos intestinais. O tratamento com mebendazol alcança níveis de cura entre 93,8% e 100% e taxas de redução de ovos de 97,9% a 99,5%.

Considerações sobre o Uso Geral dos Benzimidazóis

No caso de associação de *Ascaris* e ancilostomídeos, o uso destes fármacos na gravidez é justificado. De acordo com a OMS (2002) estes anti-helmínticos podem ser recomendados para o tratamento de lactantes e grávidas, após o primeiro trimestre de gravidez, em dose oral única. Entretanto, existem divergências na literatura médica contra indicando o uso de benzimidazóis durante a gravidez. As diferentes opiniões são baseadas de um lado pela falta de evidências científicas sobre a toxicidade e teratogenicidade das drogas, e por outro pelo impacto que as helmintoses intestinais causam na saúde pública principalmente nos países subdesenvolvidos.

O tratamento com benzimidazóis em crianças com menos de 2 anos de idade é outra questão crucial. Quando as infecções helmínticas se estabelecem em crianças de até 24 meses de idade e estas infecções causam danos para o desenvolvimento físico, mental e para o crescimento saudável da criança, o tratamento é recomendável (OMS, 1997). O uso de benzimidazóis em crianças menores de 2 anos de idade indica benefícios à saúde, e os riscos são minimizados quando existe correta administração da droga.

Outras Drogas Utilizadas

Levamisol: é um isômero levógiro do tetramisol e tem uma boa eficácia contra o *A. lumbricoides*. É encontrado em comprimidos de 40mg e administrado em dose única de 2,5mg/kg. Levamisol inibe os receptores de acetilcolina, causando contração espásmica seguida de paralisia muscular e conseqüente eliminação dos vermes. A droga é completamente absorvida pelo trato gastrointestinal, alcançando picos máximos de concentração plasmática em duas horas. É metabolizada no fígado e eliminada pela urina. Não existe evidência de teratogenicidade e embriotoxicidade em animais e o uso deste medicamento durante a gravidez é visto como uma opção segura, mas sempre após o primeiro trimestre de gestação. Não apresenta capacidade ovicida, mas, ao contrário, observa-se uma atividade estimuladora do desenvolvimento embrionário.

Pamoato de Pirantel: é uma droga derivada da pirimidina, sendo efetiva contra a ascaridíase e a ancilostomíase. É encontrada em forma de comprimidos de 250mg, sendo administrada em dose única oral de 10mg/kg. O modo de ação é similar ao levamisol. É pouco absorvida pelo trato gastrointestinal, uma pequena fração é metabolizada no fígado e eliminada pela urina. A maior parte da droga é eliminada sem alteração com as fezes. Testes em animais não mostraram efeitos teratogênicos, mas como outras drogas não deve ser administrada antes do primeiro trimestre de gestação. Estudos não identificaram efeito ovicida desta droga. Vários artigos demonstraram níveis de cura, para a ascaridíase, de 81% a 100% e taxas de redução do número de ovos entre 82% a 100%.

Ivermectina: é uma potente lactona macrolítica semi-sintética com boa eficácia contra o *A. lumbricoides* e outras infecções por nematodas. A droga é administrada em dose única de 0,1 a 0,2mg/kg. Sua atuação está baseada na indução do fluxo de íons cloro que atravessam a membrana, fazendo uma disruptura nervosa na transmissão de sinais, resultando na paralisia do parasita e sua posterior eliminação. A droga é absorvida pelo sangue e níveis máximos são alcançados quatro horas após a sua administração. É inteiramente excretada com as fezes. O uso da ivermectina para o tratamento de infecções helmínticas intestinais no homem tem sido pouco investigado. Apesar de sua atividade comprovada em vários estágios do ciclo de vida de muitos nematóides de animais domésticos, em humanos é utilizada principalmente para o tratamento de oncocercose.

No tratamento da ascaridíase, quando há complicações como oclusão e suboclusão, é recomendado manter o paciente em jejum e passar sonda nasogástrica. Administrar pela sonda hexahidrato de piperazina (100mg/kg; sem exceder dose total de 6g) e 50ml de óleo mineral. Caso não haja resolução do processo oclusivo é recomendado tratamento cirúrgico.

Tratamentos Complementares: Plantas com Atividade Anti-helmíntica

A atividade anti-helmíntica de plantas é bem conhecida na medicina tradicional em muitas regiões do mundo. Extratos de diferentes partes de plantas ou de seus frutos são preparados pelos curandeiros, que representam o conhecimento empírico e cultural em comunidades do mundo inteiro. Na África, Ásia e América Latina existem algumas evidências de que estas preparações são ativas contra helmintos e protozoários. O modo de ação ou a substância química que causa dano ao parasita foi muito pouco investigado. Entretanto, os resultados obtidos foram promissores. Em geral estas preparações mostraram poucos efeitos colaterais, níveis de toxicidade baixos, indicando segurança no seu uso. Outras vantagens são o baixo custo e o fácil acesso, sendo, às vezes, a única opção de tratamento em regiões pobres. Por tudo isso as substâncias fitoterapêuticas representam uma ferramenta em potencial para o controle das helmintoses intestinais. São necessários, entretanto, estudos bem conduzidos e ensaios comparativos, para confirmar o real valor terapêutico dessas plantas no tratamento da ascaridíase e de outras helmintoses.

EPIDEMIOLOGIA

Dados mais recentes indicam que o *A. lumbricoides* é o helminto mais freqüente nos países pobres, sendo sua estimativa de prevalência de aproximadamente 30%, ou seja, 1,5 bilhão de pessoas em todo o mundo. Distribuído por mais de 150 países e territórios, atinge cerca de 70% a 90% das crianças na faixa etária de 1 a 10 anos. Apesar da ascaridíase ser cosmopolita, a maior parte das infecções ocorre na Ásia (73% de prevalência), seguida pela África (12,0%) e América Latina (8%). Condições climáticas têm um importante papel nas taxas de infecção. Em geral, a prevalência é baixa em regiões áridas, sendo, contudo, relativamente alta onde o clima é úmido e quente, condição ideal para a sobrevivência e o embrionamento dos ovos. Além disso, áreas desprovidas de saneamento com alta densidade populacional contribuem significativamente para o aumento da carga da doença.

A infecção humana por esta espécie de helminto está relacionada com a interação de diversas características que asseguram o processo de transmissão, como o parasito, o hospedeiro, o meio ambiente e a falta de noções ou condições de higiene.

Assim alguns fatores interferem na prevalência desta parasitose, são eles:

- grande quantidade de ovos produzidos e eliminados pela fêmea;
- viabilidade do ovo infectante por até um ano, principalmente no peridomicílio;
- concentração de indivíduos vivendo em condições precárias de saneamento básico;

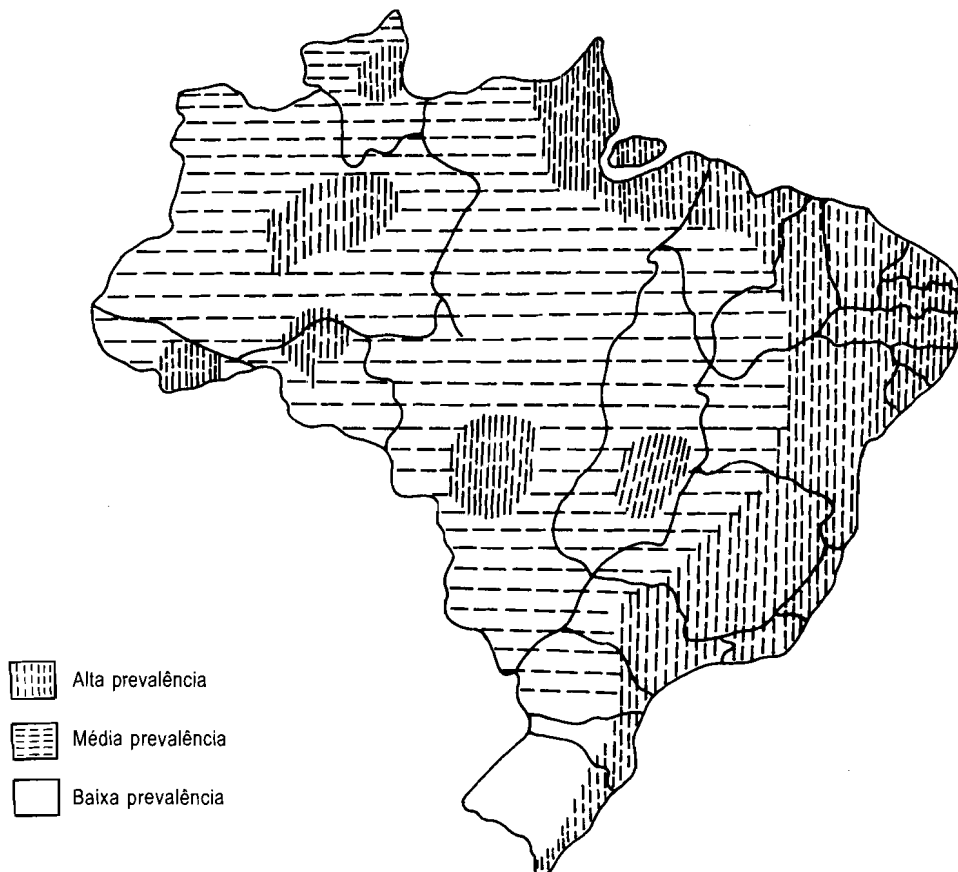



Fig. 29.4 — *Distribuição geográfica do* Ascaris lumbricoides *(atualizado, 1999).*

- grande número de ovos no peridomicílio, em decorrência do hábito que as crianças têm de aí defecarem;
- temperatura e umidade com médias anuais elevadas;
- dispersão fácil dos ovos através de chuvas, ventos, insetos e aves;
- conceitos equivocados sobre a transmissão da doença e sobre hábitos de higiene na população.

O contato entre crianças portadoras e crianças suscetíveis no peridomicílio ou na escola, aliado ao fato de que suas brincadeiras são sempre relacionadas com o solo e o hábito de levarem a mão suja à boca, são os fatores que fazem com que a faixa etária de 1 a 12 anos seja a mais prevalente. Os adultos muitas vezes não apresentam a doença, e isto, provavelmente, é devido à mudança de hábitos higiênicos e, ainda, porque se infectaram quando crianças, desenvolvendo imunidade.

A infecção pelo *A. lumbricoides,* como qualquer outra geo-helmintose, está seguramente associada a fatores sociais, econômicos e culturais que proporcionam condições favoráveis à sua expansão, sobretudo em regiões onde os fatores ambientais são apropriados. Desse modo, o crescimento desordenado da população, em áreas muitas vezes desprovidas de saneamento básico, juntamente com o baixo poder econômico, educacional e hábitos pouco higiênicos, são relevantes e merecem destaque nos estudos epidemiológicos das parasitoses intestinais. As precárias condições ambien-tais, decorrentes da insalubridade das habitações coletivas e de favelas, são conhecidas como potencialmente favoráveis para o aumento das infecções por helmintos. Muitas vezes, estas situações contribuem para maior intensidade de transmissão, inclusive em áreas beneficiadas pelo saneamento ambiental. Esta afirmação pode ser corroborada pelo encontro de ovos de *A. lumbricoides* e outros helmintos em amostras de água, solo e alimentos contaminados por fezes de portadores deste parasito. Ainda sobre a dinâmica de transmissão, cabe ressaltar a importância das migrações humanas, aspecto relevante de ordem social e econômica, que, de acordo com Barreto (1967), são responsáveis pela introdução e disseminação do agente etiológico em áreas indenes.

Vê-se, pois, que não só para a ascaridíase, mas para todas as doenças resultantes da má qualidade de vida o determinante socioeconômico interfere e define o quadro biológico e patológico.

CONTROLE

Em geral, quatro medidas são bem conhecidas para o controle das infecções por helmintos: a) repetidos tratamentos em massa dos habitantes de áreas endêmicas com drogas ovicidas; b) tratamento das fezes humanas que eventualmente, possam ser utilizadas como fertilizantes; c) saneamento básico; e d) educação para a saúde.

A principal rota de transmissão dos helmintos intestinais é o contato físico, no ambiente, com as fezes humanas contaminadas. A maioria dos tratamentos feitos em habitantes de áreas sem saneamento básico têm efeito de curto prazo e os ganhos obtidos são freqüentemente superados pelas reinfecções, que em muitos casos podem levar a cargas parasitárias mais altas que as observadas antes do tratamento.

Sabe-se que 27 milhões de ovos podem ser encontrados no útero de uma fêmea grávida. Considerando que no terço distal ou terminal do útero, estão localizados os ovos fertilizados, em torno de 9 milhões de ovos estão prontos para serem lançados e contaminar o ambiente. Após o tratamento de habitantes de áreas não-saneadas, com drogas não-ovicidas, as fêmeas grávidas são expelidas com as fezes e conseqüentemente um número exorbitante de ovos férteis são liberados para o ambiente. Este modelo teórico pode explicar a permanência de altos níveis de infecção em áreas urbanas com precárias condições de higiene e alta concentração de população, apesar de tratamentos regulares. Desse modo o saneamento é essencial para a manutenção, a longo prazo, do controle das helmintoses.

O aspecto "educação em saúde" e o seu impacto nas infecções helmínticas foi enfatizado para a redução da prevalência e intensidade de infecção do *A. lumbricoides.* O uso exclusivo da educação em saúde como intervenção, em uma população estudada, reduziu a prevalência em 26%. Já, a combinação da educação em saúde, com o tratamento, provocou um impacto na redução da prevalência do *A. lumbricoides* de 42% a 75% e na intensidade da infecção de 73% a 85%.

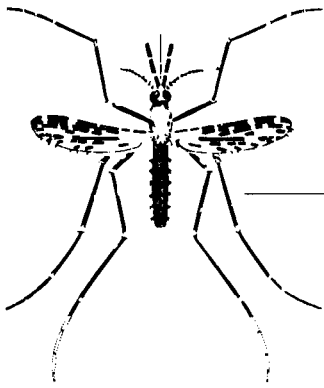
A educação em saúde para crianças é uma importante medida para o controle das helmintoses, especialmente considerando as características da doença durante a infância: alta prevalência, alta porcentagem de resistência ao tratamento, altas taxas de eliminação de ovos e altos níveis de reinfecção. Todos estes fatores indicam que a criança tem um papel importante na manutenção do ciclo do *Ascaris.*

Sendo o ovo resistente aos desinfetantes usuais, e o peridomicílio funcionando como foco de infecção, algumas medidas têm de ser tomadas para o controle desta e de outras helmintoses intestinais:

- educação em saúde;
- construção de redes de esgoto, com tratamento e/ou fossas sépticas;
- tratamento de toda a população com drogas ovicidas, pelo menos, durante três anos consecutivos;
- proteção dos alimentos contra insetos e poeira.

É importante salientar que a descentralização do sistema de saúde, a formação adequada de equipes para atuar em municípios e comunidades endêmicas (Programa de Saúde da Família — PSF) e o envolvimento total das populações interessadas são fatores importantes e indispensáveis para se conseguir resultados eficazes e duradouros, não só com relação à ascaridíase, mas em todos os programas em que o controle de parasitoses esteja envolvido. O desenvolvimento de conhecimento específico sobre a transmissão do parasita, sintomas e noções de higiene pessoal, é um bom começo de estímulo para a população.

Ancylostomidae

30

Antônio César Rios Leite

INTRODUÇÃO

Ancylostomidae é uma das mais importantes famílias de Nematoda cujos estágios parasitários ocorrem em mamíferos, inclusive em humanos, causando ancilostomose. A ação dos parasitos, tanto por etiologia primária como secundária, geralmente desencadeia um processo patológico de curso crônico, mas que pode resultar em conseqüências até fatais.

Dentre mais de 100 espécies de Ancylostomidae descritas, apenas três são agentes etiológicos das ancilosmoses humanas: *Ancylostoma duodenale* (Dubini, 1843), *Necator americanus* (Stiles, 1902) e *Ancylostoma ceylanicum* (Loss, 1911). As duas primeiras espécies são os principais ancilostomatídeos de humanos, enquanto *A. ceylanicum*, embora possa ocorrer em hospedeiros humanos, tem os canídeos e felídeos domésticos e silvestres como hospedeiros definitivos.

As ancilostomoses humanas, geralmente negligenciadas, têm grande importância no contexto universal, pois foi estimado que cerca de 900 milhões de pessoas são parasitadas por *A. duodenale* e *N. americanus*, e que desta população, 60 mil morrem, anualmente.

Com relação às espécies de Ancylostomidae envolvidas em "larva *migrans* cutânea", ver o Capítulo 31.

DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

Os ancilostomídeos têm ampla distribuição geográfica. O *A. duodenale*, considerado como o ancilostoma do Velho Mundo, é predominante em regiões temperadas, embora ocorra também em regiões tropicais, onde o clima é mais temperado. O *N. americanus*, conhecido como ancilostoma do Novo Mundo, ocorre em regiões tropicais, onde predominam temperaturas altas. A coexistência de ambas as espécies pode ocorrer em uma mesma localidade, mas, geralmente, uma delas sobrepuja a outra.

A distribuição geográfica de *A. ceylanicum*, parasitando indivíduos humanos, não está totalmente esclarecida porque vários registros de identificação de adultos de *Ancylostoma braziliense* (Faria, 1910) (parasito habitual de felídeos e canídeos), no intestino de humano, deveriam ter sido por *A. ceylanicum*. Casos humanos de parasitismo por *A. ceylanicum* foram registrados em vários países: Índia, Japão, Malásia, Suriname, Indonésia, Taiwan, Tailândia, Filipinas e Brasil.

CLASSIFICAÇÃO E MORFOLOGIA

A família Ancylostomidae (do gr. *ankylos* = curvo + gr. *tomma* = boca) é dividida em várias subfamílias, das quais apenas duas serão aqui referidas:

- Ancylostominae: espécies que apresentam dentes na margem da boca (ex.: *A. duodenale* e *A. ceylanicum*);
- Bunostominae: espécies que possuem lâminas cortantes circundando a margem da boca (ex.: *N. americanus*) (Fig. 30.1).

ANCYLOSTOMA DUODENALE

Adultos machos e fêmeas cilindriformes, com a extremidade anterior curvada dorsalmente; cápsula bucal profunda, com dois pares de dentes ventrais na margem interna da boca, e um par de lancetas ou dentes triagulares subventrais no fundo da cápsula bucal. Em ambos os sexos, a cor é róseo-avermelhada, quando a fresco, e esbranquiçada, após mortos por soluções fixadoras. A dimorfismo sexual é bem acentuado, tanto pelas maiores dimensões das fêmeas, como, principalmente, pela morfologia da extremidade posterior.

Machos medindo 8 a 11mm de comprimento por 400µm de largura; extremidade posterior com bolsa copuladora bem desenvolvida, gubernáculo bem evidente. Fêmeas com 10 a 18mm de comprimento por 600µm de largura; abertura genital (vulva) no terço posterior do corpo; extremidade posterior afilada, com um pequeno processo espiniforme terminal; ânus antes do final da cauda. Ovos, recém-eliminados, de forma oval, sem segmentação ou clivagem, com 60µm por 40µm de diâmetro maior e menor, respectivamente.

Ancylostoma ceylanicum

Adultos com morfologia geral semelhante à de *A. duodenale*, mas com detalhes que facilmente permitem distingui-lo: apresenta cápsula bucal com dois pares de dentes ventrais, sendo um de dentes grandes e outro de dentes minúsculos, quase inconspícuos. Macho com 8mm de comprimento por 360µm de largura e fêmea com 10mm de comprimento por 440µm de largura.

Necator americanus (do lat. *necator* = assassino)

Adultos de forma cilíndrica, com a extremidade cefálica bem recurvada dorsalmente; cápsula bucal profunda, com duas lâminas cortantes, seminulares, na margem interna da boca, de situação subventral, e duas outras lâminas cortantes na margem interna, subdorsal; fundo da cápsula bucal com um dente longo, ou cone dorsal, sustentando por uma placa subdorsal e duas lancetas (dentículos), triangulares, subventrais. Espécimes de coloração róseo-avermelhada (a fresco) e esbranquiçados (após fixação).

Macho menor do que a fêmea, medindo 5 a 9mm de comprimento por 300µm de largura; bolsa copuladora bem desenvolvida, com lobo dorsal simétrico aos dois laterais; gubernáculo ausente.

Fêmeas medem 9 a 11mm de comprimento por 350µm de largura, com abertura genital próxima ao terço anterior do corpo; extremidade posterior afilada, sem processo espiniforme terminal; ânus antes do final da cauda.

CICLO BIOLÓGICO

Os ancilostomídeos, como muitos outros nematóides parasitos, apresentam um ciclo biológico direto, não necessitando de hospedeiros intermediários. Durante o desenvolvimento, duas fases são bem definidas: a primeira, que se desenvolve no meio exterior, é de vida livre, e a segunda, que se desenvolve no hospedeiro definitivo, obrigatoriamente de vida parasitária.

Os estágios de vida livre das três espécies de ancilostomídeos têm caracteres morfológicos distintos, e, também, diferentes comportamentos biológicos, em função das condições climáticas envolvidas.

Os ovos dos ancilostomídeos depositados pelas fêmeas (após a cópula), no intestino delgado do hospedeiro, são eliminados para o meio exterior através das fezes. No meio exterior, os ovos necessitam de um ambiente propício, principalmente boa oxigenação, alta umidade (> 90%) e temperatura elevada. São condições indispensáveis para que se processe a embrionia, formação da larva de primeiro estádio (L_1), do tipo rabditóide, e sua eclosão. No ambiente, a L_1 recém-eclodida, apresenta movimentos serpentiformes e se alimenta de matéria orgânica e microrganismos (por via oral), devendo, em seguida, perder a cutícula externa, após ganhar uma nova, transformando-se em larva de segundo estádio (L_2), que é também do tipo rabditóide. Subseqüentemente, a L_2, que também tem movimentos serpentiformes e se alimenta de matéria orgânica e microrganismos, começa a produzir uma nova cutícula, internamente, que passa a ser coberta pela cutícula velha (agora cutícula externa) passando então a se transformar em larva de terceiro estádio (L_3), do tipo filarióide, denominada larva infectante. A L_3, por apresentar uma cutícula externa que oblitera a cavidade bucal, não se alimenta, mas tem movimentos serpentiformes que facilitam a sua locomoção. A L_3 é a única forma dos ancilostomídeos infectante para o hospedeiro.

Em ambiente de boa oxigenação (os ovos não se desenvolvem no interior das fezes), umidade alta (> 90%), e temperaturas de 21 a 27°C para *A. duodenale* e de 27 a 32°C, para *N. americanus*, ocorre o desenvolvimento dos estádios de vida livre. Em tais condições, forma-se a L_1 no ovo e ocorre a eclosão em 12 a 24 horas; a L_1 se transforma em L_2, em três a quatro dias; e a L_2 muda para L_3, após cinco dias.

A infecção pelos ancilostomídeos para o homem só ocorre quando as L_3 (larva filarióide ou infectante) penetram ativamente, através da pele, conjuntiva e mucosas, ou passivamente, por via oral.

Quando a infecção é ativa, as L_3, ao contatarem o hospedeiro, são estimuladas por efeitos térmicos e químicos, iniciam o processo de penetração, escapando da cutícula externa, e, simultaneamente, ajudadas pelos seus movimentos serpentiformes, de extensão e contração, começam a produzir enzimas, semelhantes à colagenase, que facilitam o seu acesso através dos tecidos do hospedeiro. A penetração dura cerca de 30 minutos. Da pele, as larvas alcançam a circulação sangüínea e/ou linfática, e chegam ao coração, indo pelas artérias pulmonares, para os pulmões.

Atingindo os alvéolos, as larvas migram para os bronquíolos, com auxílio de seus movimentos, secreções e cílios da árvore brônquica. Dos brônquios atingem a traquéia, faringe e laringe quando, então, são ingeridas, alcançando o intestino delgado, seu hábitat final. Durante a migração pelos pulmões, que dura de dois a sete dias, a larva perde a cutícula e adquire uma nova, transformando-se em larva do quarto estádio (L_4). Ao chegar no intestino delgado, após oito dias da infecção, a larva começa a exercer o parasitismo hematófago, fixando a cápsula bucal na mucosa do duodeno. A transformação da L_4 em larva de quinto estádio (L_5) ocorre aproximadamente 15 dias após a infecção, e a diferenciação de L_5 em adultos ocorre após 30 dias da infecção. Os espécimes adultos, exercendo o hematofagismo, iniciam a cópula, seguida de postura. O período de pré-patência, isto é, desde o momento da penetração das L_3 até a eliminação dos ovos dos ancilostomídeos pelas fezes, varia entre 35 e 60 dias para *A. duodenale*, de 42 a 60 dias para *N. americanus* e de 21 a 35 dias para *A. ceylanicum*.

Quando a penetração das L_3 é por via oral, principalmente através de ingestão de alimentos ou água, as L_3 perdem a cutícula externa no estômago (por ação de suco gástrico e pH) depois de dois a três dias da infecção, e migram para o intestino delgado. À altura do duodeno, as larvas penetram na mucosa, atingindo as células de Lieberkühn, onde mudam para L_4, após cerca de cinco dias da infecção. Em seguida, as larvas voltam à luz do intestino, se fixam à mucosa e iniciam o repasto sangüíneo, devendo depois mudar para L_5 no transcurso de 15 dias da infecção. Com a diferenciação de L_5 em adultos, a cópula tem início e os ovos logo em seguida começam a ser postos, sendo eliminados através das fezes. Quando a infecção é oral, os períodos de prépatência para *A. duodenale* e *N. americanus* são similares

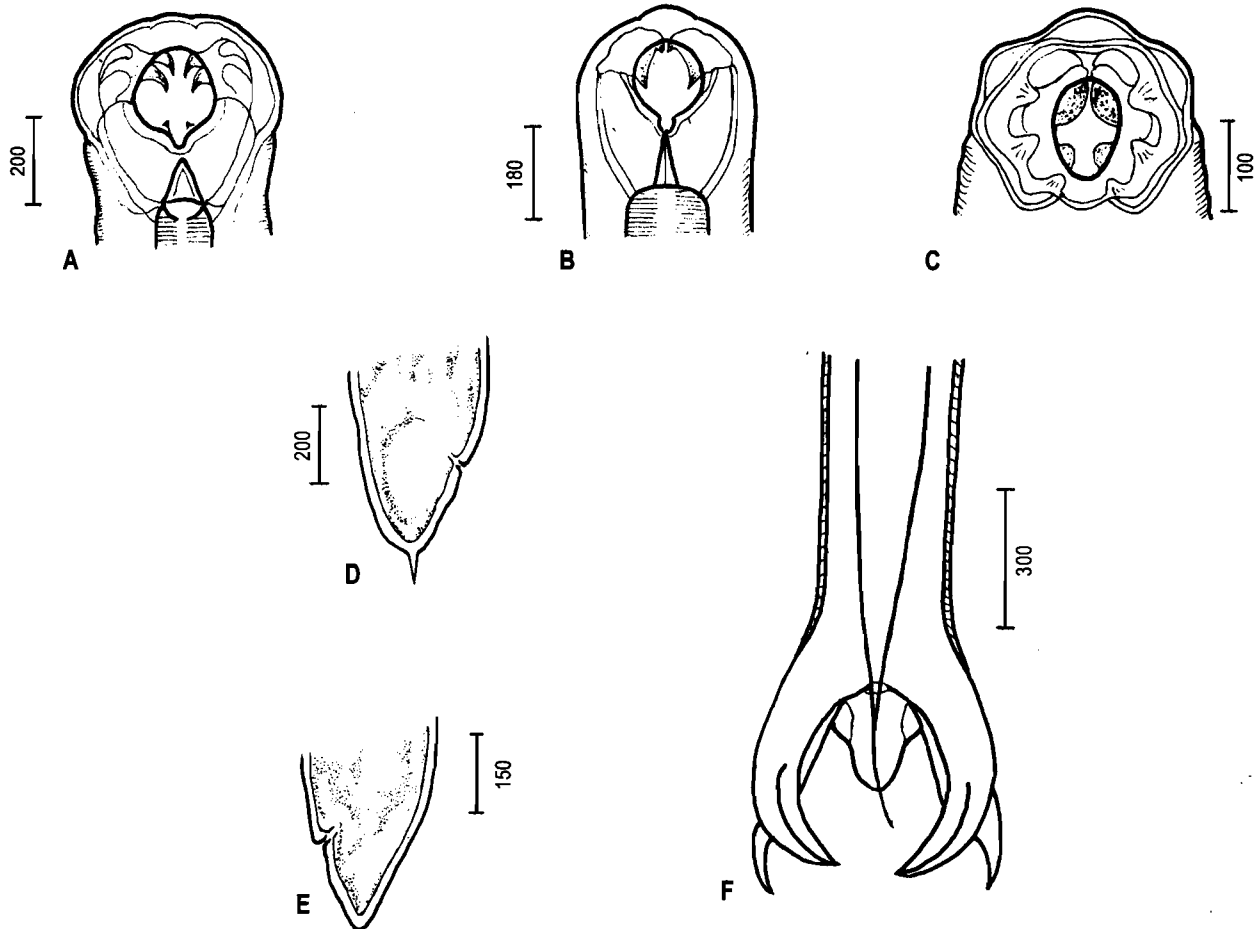



Fig. 30.1 — *Desenhos de Ancylostomidae de humanos: A) extremidade anterior de* Ancylostoma duodenale*; B)* A. ceylanicum*; C)* Necator americanus*; D) extremidade posterior da fêmea de* A. duodenale*; E) de* N. americanus*; F) extremidade posterior do macho de* N. americanus*. Escala das barras em µm.*

aos da infecção transcutânea e para *A. ceylanicum* é menor: de 14 a 17 dias.

VIAS DE TRANSMISSÃO OU INFECÇÃO

A infecção por *A. duodenale* se estabelece, em proporções semelhantes, quando as L_3 penetram tanto por via oral como transcutânea, apesar de alguns autores admitirem que a via oral é mais efetiva. Já o *N. americanus* assegura maior infectividade, quando as larvas penetram por via transcutânea. A possibilidade de L_3 ingeridas penetrarem na mucosa da boca, ou no epitélio da faringe e caem na corrente sangüínea completando o ciclo, via pulmonar, devidamente comprovada em *N. americanus*. A infecção por *A. ceylanicum* em indivíduos humanos (e inclusive em animais) é bem mais efetiva quando as larvas penetram por via oral (Fig. 30.2).

Vale a pena ressaltar que a auto-infecção endógena não ocorre por Ancylostomidae e que as infecções pré-natal (intra-uterina) e transmamária (através da ingestão de colostro ou leite) — verificadas em canídeos domésticos, por *A. caninum* —, não ocorrem em humanos. Há citação de suspeita de infecção pré-natal em humanos (dois casos), mas não foram devidamente confirmados, devendo ser considerados ainda como especulações.

PATOGENIA E PATOLOGIA

A ancilostomose é determinada por etiologia primária ou secundária. A causa primária está relacionada com a migração das larvas e a implantação dos parasitos adultos no intestino delgado do hospedeiro. Quanto à etiologia secundária, em razão da permanência dos parasitos no intestino delgado, vários fenômenos fisiológicos, bioquímicos e hematológicos estão associados. Estes fenômenos modulam a tendência da enfermidade em seguir, geralmente, um curso crônico (Fig. 30.3).

Tão logo penetrem na pele do hospedeiro, as larvas de ancilostomídeos podem provocar, no local de penetração, lesões traumáticas, seguidas por fenômenos vasculares. Transcorridos alguns minutos, aparecem os primeiros sinais e sintomas: uma sensação de "picada", hiperemia, prurido e edema resultante do processo inflamatório ou dermatite urticariforme. Metabólitos produzidos pelas larvas também participam do processo inflamatório. A intensidade das lesões está ligada ao número de larvas invasoras e da sensibilidade do hospedeiro. As lesões são mais exacerbadas nas

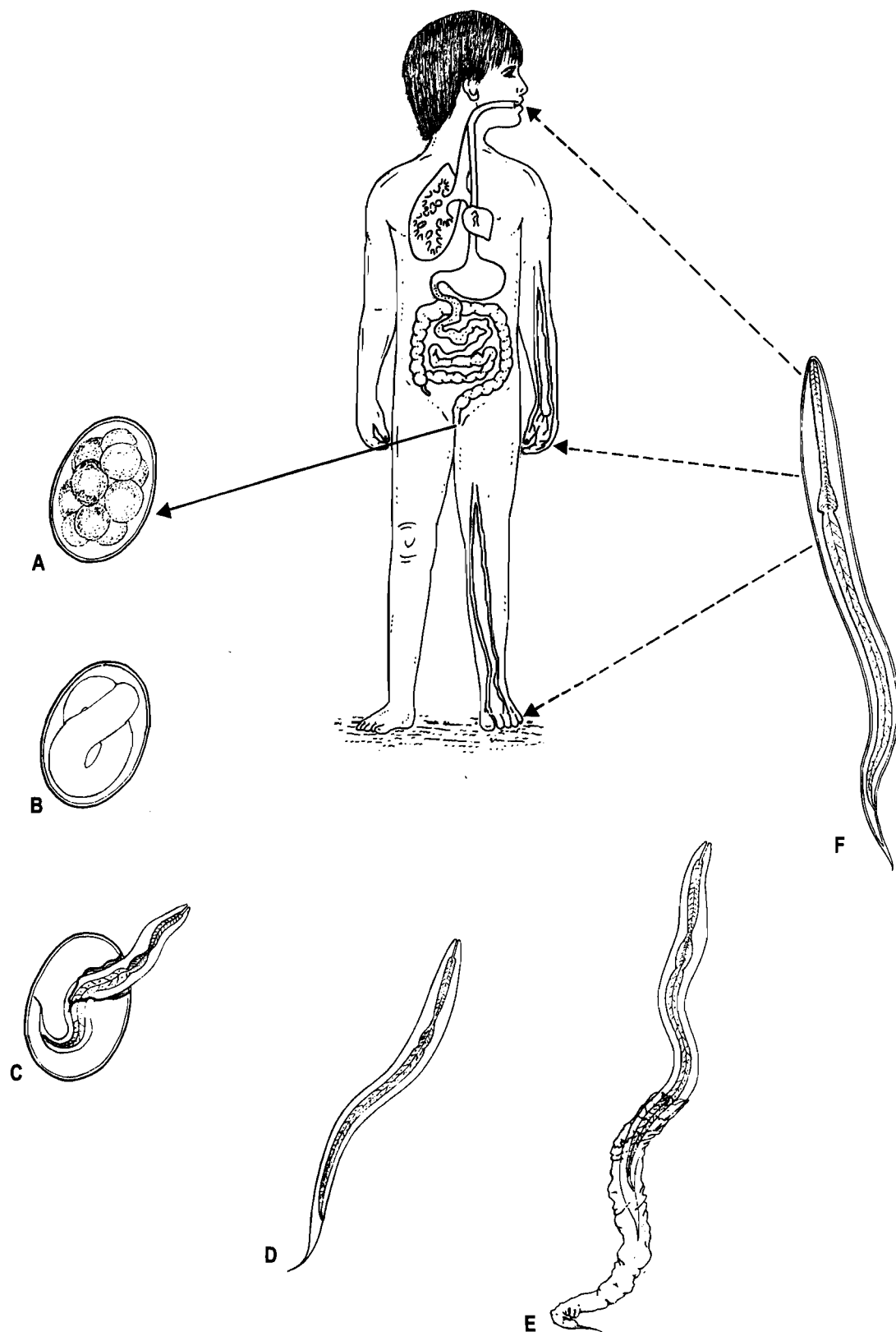



Fig. 30.2 — *Ciclo biológico de Ancylostomidae de humanos: A) ovo recém-eliminado com as fezes; B) ovo com larva de primeiro estádio; C) eclosão de larva de primeiro estádio; D) larva de primeiro estádio, com tamanho original de 300μm; E) formação da larva de segundo estádio com restos de bainha e com tamanho original de 400μm; F) larva de terceiro estádio ou infectante, com tamanho original de 600μm. As linhas tracejadas e setas indicam as vias de penetração da larva infectante: 1) transcutânea: circulação, cava, coração, pulmão, traquéia, faringe, laringe (ingestão), esôfago, estômago e intestino delgado; 2) oral: ingestão, esôfago, estômago e intestino delgado.*

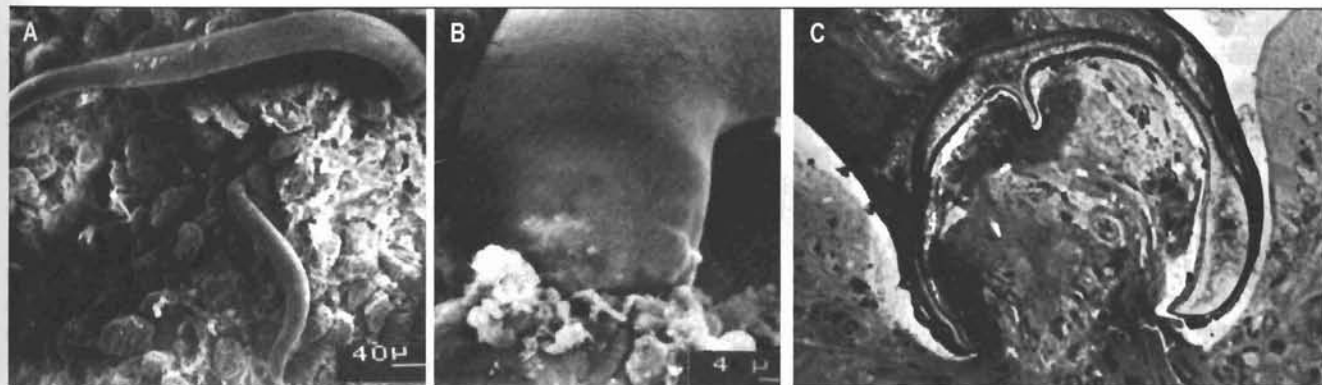



Fig. 30.3 — Necator americanus *fixados à mucosa intestinal de hamster experimentalmente infectado. Microscopia eletrônica de varredura (A e B). (c)Microscopia óptica de corte semifino, corado pelo azul-de-toluidina; aum. 1.600 x. (Fotos originais do autor.)*

reinfecções, tanto por reações de hipersensibilidade imediata, como retardadas. A presença de pápula eritematosa até cerca de dez dias da primoinfecção pode ser observada, mas a formação de severas pápulas, vesículas, edema, com adenopatia regional, pode ocorrer nas reinfecções. Infecções secundárias, por microrganismos, por contaminação carreada pelas larvas (provindo do material fecal) ou de outra fonte agravam ainda mais a infecção, especialmente nas reinfecções. Quando há infecções secundárias, ocorrem também pústulas e pequenas ulcerações.

As dermatites por larvas de ancilostomídeos, quando não apresentam maiores complicações, tendem a cessar após dez dias de instaladas. As lesões cutâneas são mais freqüentes por *N. americanus* do que por *A. duodenale* e *A. ceylanicum*.

Alterações pulmonares, resultantes da passagem das larvas, são pouco usuais, embora possa ocorrer tosse de longa ou curta duração e febrícula.

De fato, é o parasitismo intestinal que bem caracteriza a ancilostomose. Sinais e sintomas abdominais podem ser evidentes após a chegada dos parasitos ao intestino. Há registro de dor epigástrica, diminuição de apetite, indigestão, cólica, indisposição, náuseas, vômitos, flatulências, às vezes, podendo ocorrer diarréia sanguinolenta ou não e, menos freqüente, constipação. Estes sinais e sintomas são mais graves quando tem início a deposição de ovos.

A patogenia da enfermidade é diretamente proporcional ao número de parasitos presentes no intestino delgado. A anemia causada pelo intenso hematofagismo exercido pelos vermes adultos, é o principal sinal de ancilostomose. O *A. duodenale* se destaca por exercer maior hematofagismo, podendo cada parasito adulto sugar 0,05 a 0,3ml/sangue/dia, enquanto o *N. americanus* suga 0,01 a 0,04ml/sangue/dia. Para *A. ceylanicum*, em humanos, o volume de sangue ingerido não está ainda definido, mas se sabe que é bem menor do que o praticado por *N. americanus*. Anemia aguda hemorrágica é extremamente rara.

Em adultos voluntários submetidos a infecção com apenas 50 L_3 de *A. ceylanicum* ou *N. americanus*, por via transcutânea, ocorreram sinais e sintomas gastrintestinais, inclusive em um paciente, com *N. americanus*, que necessitou de tratamento com anti-helmíntico, antes de concluídos os estudos, após 40 dias da infecção.

Temos, pois, dois aspectos distintos na ancilostomose:

- uma fase aguda, determinada pela migração das larvas no tecido cutâneo e pulmonar e pela instalação dos vermes adultos no intestino delgado (duodeno);
- uma fase crônica, determinada pela presença do verme adulto que, associado à expoliação sangüínea e à deficiência nutricional irão caracterizar a fase de anemia.

A fase crônica, por sua vez, apresenta sinais e sintomas de dois tipos:

- primários: associados diretamente à atividade dos parasitos;
- secundários: decorrentes da anemia e hipoproteinemia. Esses sinais e sintomas crônicos secundárias são os mais freqüentemente vistos na ancilostomose. Deve-se acrescentar que os sinais primários cessam com o tratamento (vermífugo) do paciente e que os sinais secundários desaparecem após reversão da anemia (melhoria da dieta), sem necessariamente remover os vermes. Vê-se, pois, que a ancilostomose crônica está diretamente relacionada com o estado nutricional do paciente.

A ancilostomose crônica, causando anemia por deficiência de ferro, é mais permanente em indivíduos submetidos a reinfecção, mas na primoinfecção o quadro pode persistir por muitos anos. Os ancilostomídeos *A. duodenale* e *N. americanus* têm uma longevidade média de cinco anos, mas até 18 anos de sobrevivência foi observado em voluntários infectados pelo *N. americanus*.

Com a instalação e persistência da anemia (microcítica e hipocrômica), da leucocitose, da eosinofilia e da baixa taxa de hemoglobina, várias mudanças fisiológicas e bioquímicas agravam o estado orgânico do hospedeiro. Além disso, as reservas de Fe e a dieta alimentar de Fe são insuficientes para suprir as perdas deste microelemento, causadas pelo hematofagismo.

Embora a hipoalbuminemia ocorra (0,1g de albumina ou 0,3ml de plasma é ingerido por 100 *N. americanus*/dia), esta parece estar mais associada à diminuição da capacidade de síntese de albumina pelo fígado, à perda de plasma no local da inflamação (onde se fixam os vermes) e à desnutrição. A diminuição do apetite tem sido observada, e o apetite depravado (síndrome de pica), principalmente por geofagia (ingestão de "barro"), é um fenômeno freqüente.

As alterações nas funções digestivas podem ocorrer, mas estão mais relacionadas com a desnutrição.

Os ancilostomídeos se fixam à mucosa do duodeno, podendo ocorrer no jejuno e, nas infecções maciças, atingir a porção anterior do íleo. Inicialmente, provocam lesões mecânicas no local de implantação da cápsula bucal (Fig. 30.3) e adjacências. O exame histológico dessa área revela: processo inflamatório, com predominância de eosinófilos íntegros e degranulados, além de neutrófilos e macrófagos; congestão, edema e minúsculas áreas de hemorragia no cório. Nas áreas lesadas, e particularmente nos tecidos contidos na cápsula bucal dos parasitos, ocorrem fragmentos de células mucíparas absortivas e inflamatórias, bem como fibrilas colágenas desintegradas e destruição de vasos. Tais evidências indicam que a presença dos vermes, associada às secreções, determinam as lesões na mucosa.

Em casos fatais por *A. duodenale*, os exames *post-mortem* revelaram jejunite e jejuno-ileíte, com ulcerações, graves hemorragias, supuração, necrose, gangrena e raramente peritonite fibrino-purulenta. Na histologia foram observados: espessamento da parede do intestino com edema e inflamação, e múltiplas hemorragias petequiais na mucosa, com presença de neutrófilos e eosinófilos; no local em que os vermes se prendiam, notava-se trombose e inflamação dos vasos da submucosa.

IMUNOLOGIA

Na fase aguda, a eosinofilia é o mais marcante registro imunológico na ancilostomose, seguida por pequeno aumento de anticorpos IgE e IgG.

A ancilostomose crônica, além de induzir à eosinofilia, provoca elevação de IgE total e de anticorpos específicos IgG, IgA e IgM, detectados pela imunofluorescência, fixação de complemento, ELISA e hemaglutinação.

Embora os anticorpos ocorram na fase "aguda" da enfermidade, são incapazes de conferir uma sólida imunidade às reinfecções. No entanto, em condições naturais, crianças acima de 6 anos e jovens até 15 anos, são mais freqüentemente parasitados, reduzindo aos 20 e 30 anos; e mais tarde, já na velhice, o parasitismo pode prevalecer novamente.

Os processos imunológicos envolvidos na ancilostomose têm evidenciado novos achados através de estudos experimentais em animais de laboratório. *A. duodenale, N. americanus* e *A. ceylanicum* são facilmente mantidos em hamster, camundongos e coelhos. Estudos atuais, como o de isolamento de antígeno espécie-específico de *N. americanus*, darão novos rumos à imunologia da ancilostomose, especialmente com vistas ao diagnóstico e controle por vacina.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da ancilostomose pode ser analisado sob o ponto de vista coletivo ou individual. No diagnóstico epidemiológico (coletivo) observa-se o quadro geral da população. Já o diagnóstico clínico individual baseia-se na anamnese e na associação e sintomas cutâneos, pulmonares e intestinais, seguidos ou não de anemia. Em ambos os casos o diagnóstico de certeza será alcançado pelo exame parasitológico de fezes.

Os exames de fezes, por método qualitativo que indica ou não presença de ovos de ancilostomídeos, são feitos pelos métodos de sedimentação espontânea (Hoffman, Pons e Janner), de sedimentação por centrifugação (Blagg e cols., método de MIFC), e de flutuação (Willis). Para se avaliar o grau de infecção do paciente, usa-se o método quantitativo de Stoll, cujo resultado expressa o número de ovos dos parasitos por grama de fezes (OPG — ver Capítulo 56).

Os métodos utilizados para exame de fezes não permitem identificar nem o gênero ou espécies do agente etiológico da ancilostomose, pois os ovos dos ancilostomídeos são morfologicamente muito semelhantes. Em casos de constipação intestinal ou em fezes emitidas há algum tempo, torna-se necessário fazer a verifição e distinção das larvas para dirimir suspeitas de infecção pelo *S. stercoralis* (Fig. 30.4).

Através de exame por método de coprocultura, utilizado para obtenção de L_3, é possível se fazer, além do diagnóstico genérico, o específico para *A. duodenale* e *N. americanus*, e também quantificar o nível de infecção do paciente, ela contagem de L_3 por grama de fezes. O método de coprocultura mais utilizado é o de Harada & Mori (ver Capítulo 57). O diagnóstico quantitativo e específico também pode ser feito *post-mortem*.

Até o presente, vários testes imunológicos, sorológicos (precipitação, hemaglutinação, fixação de complemento, difusão em gel, floculação de látex, imunofluorescência, fixação de complemento, ELISA) evidenciam reações mediadas por antígenos dos vermes, mas não têm sido utilizados na prática. A intradermorreação, que induz uma hipersensibilidade imediata, cuja área de reação é diretamente proporcional em nível de infecção do paciente, pode ser útil numa campanha profilática. Entretanto, apresenta um grande inconveniente: dá resultados falso-positivos em indivíduos tratados.

EPIDEMIOLOGIA

Em condições naturais, a ocorrência de *A. duodenale* ou *N. americanus* em animais (especialmente em primatas inferiores) não expressa qualquer importância epidemiológica para a ancilostomose humana. Quanto aos casos humanos de ancilostomose por *A. ceylanicum*, a epidemiologia desta enfermidade deve assumir maior importância em regiões enzóoticas, pois a espécie, embora ocorra no homem, é um parasito de caninos e felinos.

O entendimento da epidemiologia da ancilostomose por *A. duodenale* ou *N. americanus*, requer necessariamente que se tenha conhecimento sobre os componentes da cadeia epidemiológica: parasito, transmissão, hospedeiro e ambiente. Algumas informações conhecidas merecem especial atenção:

a) A ancilostomose ocorre preferencialmente em crianças com mais de seis anos, adolescentes e em indivíduos mais velhos, independente de sexo. Neles, os parasitos podem sobreviver por até 18 anos. Nos pacientes o *A. duodenale* e o *N. americanus* produzem em média, diariamente, 22 mil e 9.000 ovos, respectivamente. *A. duodenale* pode ter seu desenvolvimento interrompido no hospedeiro, e o período de pré-patência alcançar mais de oito meses.

b) Na natureza, os ovos dos parasitos não se desenvolvem bem em umidade inferior a 90% e os raios ultravioletas,

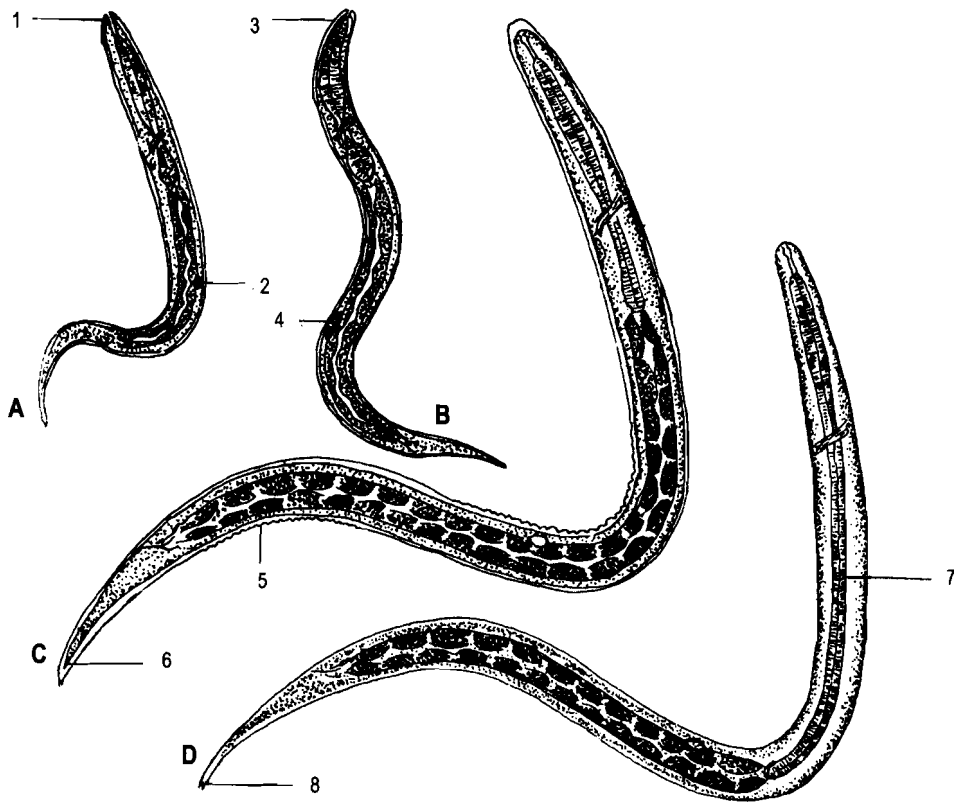



Fig. 30.4 — *Larvas: A) larva radditóide de Ancylostomidae: 1) vestíbulo bucal longo (10m); 2) primórdio genital visível; B) larva rabditóide de* Strongyloides stercoralis*; 3) vestíbulo bucal pequeno (2m); 4) primórdio genital visível; C) larva filarióide de Ancylostomidae; 5) presença de bainha; 6) cauda pontiaguda; D) larva filarióide de* S. stercoralis*; 7) esôfago longo (quase metade do comprimento da larva); 8) cauda bifurcada.*

do sol, são letais para a embrionia. O solo arenoso, permeável, que preserva mais umidade e aeração, quando é rico em matéria orgânica, favorece bem o desenvolvimento dos estágios de vida livre, como em locais úmidos próximos ao peridomicílio. A temperatura é outro fator limitante para o desenvolvimento e a sobrevivência de ovos e larvas, por isso o *A. duodenale* e o *N. americanus* têm distribuição geográfica preferencial para locais temperados e tropicais, respectivamente. As L_3 podem permanecer viáveis por várias semanas em um microambiente favorável. Já em regiões de clima semi-árido, os ancilostomídeos e outros geoelmintos não se desenvolvem no solo.

Embora muitas informações sejam conhecidas sobre a vida dos parasitos dentro e fora do hospedeiro, é imprescindível que se conheça o máximo sobre os componentes da cadeia epidemiológica quando se pretende estudar a ancilostomose em uma região ou área, com os objetivos precípuos de controlar a enfermidade. Quanto às alegações de que indivíduos da raça negra são mais resistentes à ancilostomose, têm sido contestadas, pois os resultados apresentados não têm qualquer importância epidemiológica.

Os métodos epidemiológicas com base somente nos inquéritos coprológicos indicam apenas a prevalência do helminto e não da doença. Para tal, seria necessário, além do exame de fezes, fazer-se testes sorológicos e hemograma, pois a doença (anemia) está relacionada com a deficiência nutricional e não apenas com a presença do verme.

No Brasil, a ancilostomose é mais freqüente por *N. americanus* e sempre foi motivo de muita preocupação, até mesmo pelo célebre Monteiro Lobato quando, em 1919, referindo-se aos dois terços da população brasileira, mencionou: "17 milhões são caricaturas derreadas no físico e no moral pela ancilostomíase; a inteligência do amarelado atrofia-se e a triste criatura vive em soturno urupê humano, incapaz de ação, incapaz de vontade, incapaz de progresso; os escravos dos vermes; em conseqüência da escravização do homem ao verme, fez o país em andrajosa miséria econômica, resultado natural da miséria fisiológica." Estes clamores do escritor ficaram expressos na sua célebre frase: "O Jeca não é assim — está assim." E agora que estamos a mais de 85 anos dos clamores de Lobato, o Brasil como está?

Os mais recentes inquéritos coprológicos feitos no Brasil, na década de 80, permitiram avaliar como ainda permanece alarmante, em algumas regiões, a presença de ancilostomídeos. A Tabela 30.1 foi feita segundo esses inquéritos.

Estes dados continuam alarmantes, denunciando que ainda não existe um programa de iniciativa pública para o controle da ancilostomose no país!

CONTROLE

Em áreas endêmicas, a aplicação de medidas preventivas, tecnicamente efetivas para o controle das ancilos-

Tabela 30.1
Porcentual de Positividade de Ancilostomídeos, em Algumas Regiões do País, de acordo com Vários Autores, durante a Década de 80

Nº de Indivíduos	*Idade*	*Positivos (%)*	*Localidade*
861	Até 20 anos	32,5	Pop. suburbana, RN
860	Mais de 50 anos	57,5	Pop. rural, RN
375	18 a 25 anos	72,5	Soldados, RN
917	Adultos	23,3	B. Horizonte, MG
146	1 a 6 anos	0,0	Guarujá, SP
250-300	Várias	2,0 a 11,5	Vários municípios, SP
73.826	Várias	2,8	Pop. urbana, SP
16.460	Até 20 anos	6,3	Porto Alegre, RS
1.190	Escolares	31,1	Maringá, PR
142	Várias	86,6	Amazonas
187	0-12 anos	4,5	Recife, PE
464	Várias	60,0	Pop. suburbana, PE
105	7-14 anos	32,0	Pop. rural, PE
485	Várias	70,9	Pop. rural, PE
149	3-72 meses	18,1	Pop. rural, MT
147	Várias	82,6	Pop. indígena (parque Xingu), MT
111	Várias	0,9	Pop. indígena (Res. Karitiana), RO
913	6-16 anos	1,3	Pop. urbana, SP
1.573	Várias	13,5	Pop. rural, MG
254	Escolares	3,7	Pop. urbana, SP
173	Várias	5,2	Pop. indígena (índios Zoró), MT

tomoses são: engenharia sanitária (saneamento básico), educação sanitária e suplementação alimentar de Fe e proteínas.

A estes medidas também se associa o uso de anti-helmíntico que, embora seja mais de uso curativo, tem seu merecido valor; entretanto, os medicamentos não são 100% eficazes e os hospedeiros se reinfectam após tratamento.

Mesmo diante de medidas de controle eficientes para a ancilostomose, as suas aplicações estão geralmente condicionadas às limitações sociais e econômicas, particularmente em países do Terceiro Mundo, onde grande parte da população mantém-se em precárias ou péssimas condições humanas de educação, nutrição, sanitária, saúde, habitação, trabalho, salário etc. Todas estas condições interagem para uma maior prevalência da ancilostomose, mas a patogenia da enfermidade é acentuada com a subnutrição.

Em face das limitações referidas, de difícil solução a médio prazo, vários estudos científicos, básicos e fundamentais, estão sendo desenvolvidos para que num futuro próximo seja produzida uma vacina contra a ancilostomose.

Mas, enquanto não se pode tomar medidas que solucionem definitivamente o controle ou erradicação da ancilostomose, algumas recomendações mesmo que não consigam quebram um dos elos da cadeia epidemiológica, podem atenuar a incidência e prevalência das enfermidades. Dentre elas, destacam-se: dar destino seguro às fezes humanas (privadas e fossas); lavar sempre as mãos antes das refeições; lavar os alimentos que são consumidos crus; beber água filtrada ou previamente fervida; incorporar uma suplementação de proteínas e Fe à dieta diária; usar calçados e luvas ao freqüentar locais ou manipular objetos contaminados; aplicar anti-helmíntico nos pacientes. Estas medidas, naturalmente, são também efetivas contra outras parasitoses.

TRATAMENTO

A terapêutica, que também é uma medida de controle, do tipo curativo, só deve ser recomendada para indivíduos que apresentam diagnóstico parasitológico de ancilostomose, através de exame de fezes.

A terapia medicamentosa, tanto individual como coletiva, com base no tratamento halopático, utiliza vários anti-helmínticos ou vermífugos de amplo espectro, capazes de matar diferentes espécies de helmintos, os quais são eliminados nas fezes do hospedeiros.

Atualmente, o uso de vermífugos à base de pirimidinas (pamoato de pirantel) e de benzimidazóis (mebendazol e albendazol) têm sido os mais indicados. Estes últimos são mais eficientes: O pamoato de pirantel mata os parasitos, através de bloqueio neuromuscular, por antagonismo colinérgico, provocando paralisia muscular, enquanto o mebendazol e o albendazol interferem na síntese da molécula de tubulina, causando destruição na estrutura de microtúbulos de diferentes células (provocam degeneração nas células do tegumento e do intestino do parasito).

O uso dos referidos anti-helmínticos deve ser praticado sob recomendação e orientação médica, pois os produtos apresentam certos efeitos colaterais, particularmente o alben-

dazol, que é contra-indicado durante a gestação (mostrou-se embriotóxico e teratogênico em ratos e camundongos).

Em geral, o resultado de 50 a 500 OPG por *N. americanus* não provoca anemia, mas é recomendável o tratamento. Contudo, o resultado de OPG maior pode também não significar anemia. Nos EUA (Georgia), população com 13.000 OPG (infecção por cerca de 500 *N. americanus*) apresentava níveis de hemoglobina normal, enquanto em outra população (Mississipi), somente 25 vermes causavam anemia. Por outro lado, na Índia, a infecção mista (dois *N. americanus* e 40 *A. duodenale*), com 1.000 OPG, provocava anemia. Por estes exemplos, vale a pena reafirmar que a causa da anemia depende da reserva de Fe e da absorção diária deste microelemento pelos hospedeiros.

Em certas situações, dependendo da gravidade a ancilostomose, além de uso da terapêutica medicamentosa, o paciente deve receber uma alimentação suplementar, diária, rica em proteínas e, especialmente, em Fe. O tratamento com sulfato ferroso pode ser também indicado, dependendo do grau da anemia.

Uma vez administrado um anti-helmíntico, é importante o acompanhamento laboratorial do paciente para se recomendar um segundo tratamento, após 20 dias do primeiro. Esta conduta é preconizada porque os vermífugos não matam as larvas que estão nos pulmões e os pacientes podem contribuir para contaminação de fontes de infecção, e até mesmo se reinfectar.

Mesmo diante do sucesso do tratamento medicamentoso e dietético, é imprescindível que se ensine ao paciente as medidas de controle preventivo, para que ele não venha logo em seguida a se reinfectar.

Larva migrans 31

Walter dos Santos Lima

INTRODUÇÃO

Os animais domésticos e silvestres possuem uma série de parasitos, cujas larvas infectantes só são capazes de completar o ciclo quando alcançam seu hospedeiro próprio. As larvas desses parasitos quando infectam um hospedeiro anormal, inclusive os humanos, podem não ser capazes de evoluir nesse hospedeiro, podendo então realizar migrações através do tecido subcutâneo ou visceral e produzir as síndromes conhecidas como *larva migrans* cutânea, *larva migrans* visceral e *larva migrans* ocular.

Deve-se ressaltar que as manifestações patológicas do tipo *larva migrans* são causadas por formas jovens de espécies capazes de sobreviver, durante algum tempo, no hospedeiro anormal, mas que, no entanto, mostram-se incapazes de completar seu ciclo evolutivo. Aquelas que morrem ou são destruídas rapidamente pelos mecanismos de defesa natural do hospedeiro, produzindo sintomatologia branda não devem ser consideradas como *larva migrans.*

Fig. 31.1 — Larva migrans *cutânea ou dermatite serpiginosa, causada por larvas de* Ancylostoma braziliense *(foto do Prof. Walter Lima).*

LARVA MIGRANS CUTÂNEA (LMC)

Também denominada dermatite serpiginosa e dermatite pruriginosa, apresenta distribuição cosmopolita, porém ocorre com maior freqüência nas regiões tropicais e subtropicais.

Os principais agentes etiológicos envolvidos são larvas infectantes de *Ancylostoma braziliense* e *A. caninum*, parasitos do intestino delgado de cães e gatos. Ocasionalmente, a LMC pode ser causada por larva de *Uncinaria stenocephala, A. tubaeforme, Gnathostoma spinigerum* também parasitos de cães e gatos, *Bunostomum phlebotomum*, parasito de bovinos, cepas de *Strongyloides stercoralis* adaptadas a cães e gatos, *Strongyloides myopotami* e *Strongyloides procyones*, parasitos, respectivamente, de roedores e canídeos silvestres. Larvas de moscas do gênero *Gasterophilus* e *Hipoderma*, assim como formigas da espécie *Solenopis geminata*, também podem provocar esta síndrome (Fig. 31.1).

Ciclo Biológico no Hospedeiro Definitivo

Ancylostoma caninum e *A. braziliense* são os agentes etiológicos mais freqüentes de LMC. As fêmeas destes parasitos realizam a postura de milhares de ovos, que são eliminados diariamente com as fezes dos cães e gatos infectados. No meio exterior, em condições ideais de umidade, temperatura e oxigenação, ocorre desenvolvimento de larva de primeiro estádio (L_1) dentro do ovo, que eclodem e se alimentam no solo de matéria orgânica e microorganismos. Em um período de aproximadamente sete dias, a L_1 realiza duas mudas, atingindo o terceiro estádio, que é o de larva infectante (L_3). Esta não se alimenta e pode sobreviver no solo por várias semanas. Os cães e gatos podem se infectar pelas vias oral, cutânea e transplacentária. As L_3 sofrem duas mudas nesses hospedeiros, chegam ao intestino delgado e atingem a maturidade sexual em aproximadamente quatro semanas.

Infecção no Ser Humano

As L_3 desses ancilostomídeos penetram ativamente na pele do ser humano e migram através do tecido subcutâneo durante semanas ou meses e então morrem. À medida que as L_3 progridem, deixam atrás de si um rastro sinuoso conhecido popularmente como "bicho geográfico" ou "bicho das praias" (Fig. 31.1).

Menos freqüentemente, as L_3 podem ser ingeridas e ao atingirem o intestino podem migrar através das vísceras, provocando a síndrome de *larva migrans* visceral (LMV).

Essas larvas também podem atingir a circulação sangüínea e serem transportadas aos pulmões, onde atravessam seus capilares e alcançam a árvore brônquica, realizando mudas, e podendo ser encontradas nos escarros ou serem deglutidas completando o ciclo. Todavia, são poucos os casos registrados de vermes adultos de *A. caninum* parasitando o intestino delgado humano. Tal fato pode estar relacionado com a dificuldade de diagnóstico, uma vez que este é realizado pelo exame da cápsula bucal do parasito e não pelos ovos presentes nas fezes.

Sintomas

As partes do corpo atingidas com mais freqüência são aquelas que entram em maior contato com o solo: pés, pernas, nádegas, mãos e antebraços e, mais raramente, boca, lábios e palato. Algumas vezes, as lesões são múltiplas, podendo ocorrer em várias partes do corpo.

O momento da penetração pode passar despercebido ou ser acompanhado de eritema e prurido em pacientes sensíveis. No local da penetração das L_3, aparece primeiramente uma lesão eritemopapulosa que evolui, assumindo um aspecto vesicular. Em sua migração, as larvas produzem um rastro saliente e pruriginoso, que por vezes, pode estar acompanhado de infecções secundárias decorrentes do ato de se coçar, que leva a escoriações na pele. Nas lesões mais antigas, há formação de crostas, que desaparecem lentamente, deixando uma linha sinuosa escura, que posteriormente também desaparece.

Em alguns casos, há comprometimento pulmonar apresentando sintomas alérgicos (síndrome de Löefler). Nos casos de reinfecção, o quadro de hipersensibilidade agrava-se devido à reação do hospedeiro frente à ação antigênica das larvas, sendo freqüente o aparecimento de eosinofilia.

Diagnóstico

Baseia-se no exame clínico: anamnese, sintomas e aspecto dermatológico da lesão, caracterizado por erupção linear e tortuosa na pele.

Tratamento

Nos casos mais benignos o tratamento pode ser dispensado, uma vez que a infecção pode se resolver espontaneamente ao fim de alguns dias. Todavia, em alguns casos a infecção pode se estender por semanas ou meses; assim, para uso tópico, a droga de escolha é o tiabendazol, sendo recomendado a aplicação de pomada, quatro vezes ao dia. Geralmente, o prurido diminui em 24 a 72 horas e a cura clínica entre sete a 14 dias. Em casos de infecções múltiplas, associa-se o uso oral de tiabendazol na dose de 25mg/kg, duas vezes ao dia, durante dois dias, não excedendo 3g por dia.

O uso oral de 400mg de albendazol e ivermectina, na dose de 200mg/kg, tem apresentado sucesso no tratamento de LMC.

Nos casos de infecções microbianas secundárias, deve-se associar ao tratamento de escolha a utilização de anti-histamínicos e esteróides tópicos.

Nos casos de intolerância à medicação, embora menos eficiente, pode-se usar cloretila ou neve carbônica, que matam a larva pelo frio.

Larva migrans Visceral e *Larva migrans* Ocular

A *larva migrans* visceral (LMV) é a síndrome determinada por migrações prolongadas de larvas de nematóides parasitos comuns aos animais, no organismo humano, que estão condenadas a morrer, depois de longa permanência nas vísceras, sem poder chegar ao estágio adulto. Quando as larvas desses parasitos migram para o globo ocular, tem-se a síndrome denominada *larva migrans* ocular (LMO).

A espécie mais importante envolvida na síndrome de LMV e LMO é a *Toxocara canis*, parasito do intestino delgado de cães e gatos. Ocasionalmente, *Gnatostoma spinigerum, Toxocara cati* e *A. caninum*, também parasitos de cães e gatos, e o *Angiostrongylus cantonensis*, parasito de ratos podem provocar estas síndromes.

Toxocara canis é um ascaridídeo de distribuição cosmopolita. As fêmeas podem eliminar milhares de ovos, por dia, nas fezes dos hospedeiros normais. No solo, em condições favoráveis de umidade, temperatura e oxigenação, os ovos se desenvolvem e, em torno de 28 dias, a larva atinge o estádio infectante (L_3), dentro do ovo. Esses ovos são muito resistentes aos fatores ambientais e podem permanecer viáveis durante meses.

Os cães jovens se infectam pela ingestão de ovos contendo L_3 que eclodem no intestino delgado, atravessam a parede intestinal e, através da circulação, atingem o fígado, coração e pulmão, onde mudam para L_4. Estas migram para os alvéolos, brônquios, traquéia e são deglutidas. Ao chegarem ao intestino, crescem e atingem a maturidade sexual em torno de quatro semanas.

A partir do segundo mês de vida, os cãezinhos começam a desenvolver uma resistência ao parasito, a migração hepatotraqueal diminui gradativamente e, aos seis meses, é praticamente nula. Assim, ao se infectarem, em vez de as L_3 migrarem para o parênquima pulmonar, elas seguem pela circulação arterial e são distribuídas para vários tecidos, onde podem permanecer em quiescência. Nas cadelas prenhes, essas L_3 possivelmente estimuladas por mecanismo hormonais saem de sua quiescência, atravessam a placenta e migram para o fígado do feto. Após o nascimento, as L_3 continuam o ciclo, realizam a migração hepatotraqueal e chegam ao intestino, onde se desenvolvem para o estágio adulto. Assim, cãezinhos com três semanas de idade já eliminam ovos de *T. canis* nas fezes.

Uma vez infectada, a cadela pode albergar larvas suficientes para infectar os fetos de várias gestações. Os

cãezinhos também podem se infectar ingerindo L_3 no leite durante as primeiras semanas. No caso de cães machos que não sofreram imunossupressão, as L_3 morrem nos tecidos.

Aves, roedores, ruminantes, suínos podem funcionar como hospedeiros paratênicos. Após ingestão, dos ovos, as L_3 eclodem no intestino delgado desses hospedeiros, e realizam migração hepatotraqueal atingindo vários tecidos onde permanecem viáveis e em quiescência por meses, tornando-se fonte de infecção para cães e mesmo para o homem ao ingerir carne crua ou mal cozida.

Infecção no Ser Humano

Em geral, o homem se infecta ingerindo água ou alimentos contaminados com ovos contendo L_3 e, menos freqüentemente, ingerindo carne ou vísceras do hospedeiro paratênico. Quando ingere o ovo contendo a L_3 no intestino delgado ocorre a eclosão e as L_3 penetram na parede intestinal, atingem a circulação, distribuindo-se por todo o organismo. Posteriormente, atravessam os capilares sangüíneos e atingem os tecidos adjacentes, como fígado, rins, pulmões, coração, medula óssea, músculos estriados e olhos. Nesses órgãos, realizam migrações, e a maioria é destruída formando uma lesão típica, denominada granuloma alérgico, no qual o parasito morto encontra-se cercado por infiltrados ricos em eosinófilos e monócitos. Algumas larvas podem se encistar, mantendo-se viáveis por vários anos. Em primatas infectados experimentalmente, já foi observado que as larvas de *T. canis* permanecem vivas nos tecidos por um período de dez anos.

Manifestações Clínicas

Larva migrans Visceral

As manifestações clínicas causadas pela migração das larvas podem ser assintomáticas, subagudas ou agudas. A gravidade do quadro clínico depende da quantidade de larvas presentes no organismo, do órgão invadido e da resposta imunológica do paciente. A maioria dos casos caracteriza-se por um quadro subclínico e sem diagnóstico. A infecção é autolimitante, com duração total de seis a 18 meses.

O quadro clássico de LMV caracteriza-se por leucocitose, hipereosinofilia sangüínea, hepatomegalia e linfadenite. Em alguns casos, podem-se observar infiltrados pulmonares acompanhados de tosse, dispnéia, anorexia e desconforto abdominal.

Quando ocorre envolvimento do sistema nervoso, devido à migração das larvas e também devido à presença de granulomas ricos em eosinófilos provocadas por elas, o paciente pode apresentar manifestações neurológicas variadas, incluindo ataques epileptiformes, meningite e encefalite.

Acredita-se que as larvas de *T. canis* possam veicular o vírus da poliomielite, assim como de outros patógenos, pois já foi observada a sua associação em pacientes com meningoencefalite e poliomielite. Durante a migração da larva pode ocorrer a formação de granulomas que favorece a aderência de bactérias como *Staphylococcus aureus* e o desenvolvimento de abscessos musculares, hepático, pulmonares e renais.

Larva migrans Ocular

Os primeiros casos foram descritos em olhos enucleados, com suspeita de retinoblastoma. Os indivíduos com LMO geralmente não apresentam hipereosinofilia e a resposta imunológica é menos intensa que na LMV.

Alguns autores acreditam que a forma ocular ocorre quando o número de ovos ingeridos é reduzido (menos de 100). No caso de infecções maiores, o aumento de eosinófilos sangüíneos e teciduais, assim como a ação de anticorpos e de elementos do sistema fagocitário mononuclear reteriam as larvas no nível do fígado e dos pulmões.

A maioria das infecções oculares é unilateral, e são vários os aspectos clínicos que podem assumir, sendo e endoftalmia crônica é a forma mais comum, geralmente envolvendo a coróide, retina e vítreo, determinando a perda de visão em casos graves. Pode também ocorrer granuloma do pólo posterior, granuloma periférico do olho, hemorragia retiniana, papilites, iridociclites, catarata, queratite e lesões orbitárias.

Diagnóstico

O diagnóstico de LMV é difícil, pois a única evidência de certeza é a identificação da larva nos tecidos através de biópsias. Na maioria das vezes, os exames histológicos são inconclusivos, devido à dificuldade do encontro das larvas. Então, faz-se o diagnóstico com base na história do paciente, sintomas e resultado do imunodiagnóstico. A eosinofilia persistente, a hipergamaglobulinemia, principalmente IgM e IgE, a elevação dos títulos de iso-hemaglutininas anti-A e anti-B (pois as larvas de *T. canis* contêm polissacarídeos relacionados com antígeno do grupo sangüíneo AB), a hepatomegalia mais a anamnese do paciente (idade, história de geofagia e contato com cães e gatos) permitem ao clínico suspeitar de LMV e, nos casos de LMO, acrescenta-se ainda o exame oftalmológico (processo uniocular, aspecto morfológico e topográfico das lesões, tomografia ocular).

Para o exame de imunodiagnóstico que permite observar a presença de anticorpos anti-*Toxocara* nos pacientes infectados, atualmente a técnica recomendada é imunoenzimática — ELISA utilizando antígenos de secreção e excreção de larvas após adsorsão do soro com antígenos de *Ascaris suum* que apresenta sensibilidade de 80% e especificidade de 90%. A utilização de antígeno de excreção e secreção de *T. canis* apresenta melhor especificidade que os de origem larvária ou somático, mas, mesmo assim, não impede a reação cruzada com *Ascaris*. O tratamento dos soros a serem testados com extratos de adultos ou larvas de *Ascaris* aumenta a especificidade da reação. Esta técnica apresenta melhor sensibilidade e especificidade com relação à imunofluorescência, difusão em gel, hemaglutinação e intradermorreação.

Além do soro, a ELISA pode ser usada para detectar anticorpos específicos no líquido cérebro-espinal e intra-ocular. A técnica de *Western blot* também pode ser usada no diagnostico da LMV.

Tratamento

Larva migrans Visceral

A infecção é usualmente autolimitante, podendo ser dispensado o tratamento. Vários anti-helmínticos são usados

no tratamento da LMV mostrando diferentes graus de eficácia e segurança. Os anti-helmínticos mais usados são: albendazol em duas doses diárias de 5mg/kg por cinco dias; a ivermectina em dose única de 12mg, via oral; o tiabendazol na dose de 25 mg/kg duas vezes ao dia, durante três dias, não excedendo 3g por dia. O levamisol, fenbendazol, menbendazol e a dietilcarbamazina também são usados no tratamento de LMV. Dependendo do quadro clínico, recomenda-se tratamento sintomático como oxigenoterapia, anti-histamínicos e corticosteróide.

Larva migrans Ocular

O tratamento clínico é o mais usado e baseia-se no uso de corticóides nas fases iniciais das lesões retinianas. Quando a lesão está na periferia, associa-se corticóide periocular.

Usa-se também a fotocoagulação nos casos de granuloma do pólo posterior, e vitrectomia nos casos de granuloma periférico.

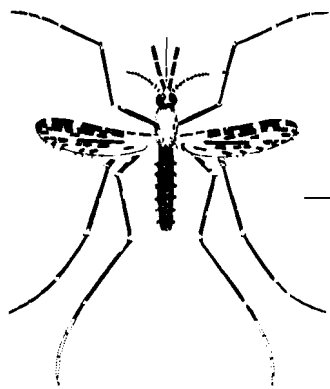
Os anti-helmínticos normalmente não têm capacidade de penetrar no globo ocular, portanto apresentam pouca eficiência.

Epidemiologia e Controle

A síndrome *larva migrans* geralmente está relacionada com a presença de animais, principalmente cães e gatos, nos locais onde o homem pode se infectar, como praias, parques e praças públicas. As caixas de areia nos parques infantis e creches algumas vezes podem funcionar como focos de infecção. As crianças são as mais freqüentemente acometidas, por brincarem com terra e areia, entrando em contato direto com larvas infectantes de nematóides causadores de LMC, ou no caso da LMV, ao ingerir terra, ou ao levar à boca objetos contaminados com ovos de *Toxocara.*

Considerando o número de casos registrados de LMV e LMO, constata-se que são relativamente poucos com relação à população de cães e gatos existentes e à alta prevalência de infecção nesses animais. Provavelmente, este fato se deve às diversidades das manifestações clínicas e à dificuldade de diagnóstico. Vale salientar que a maioria dos casos registrados de LMV é referente a crianças com idade média de 2 anos, e de LMO em crianças mais velhas e adultos, com história de geofagia e ou exposição a fezes de cães e gatos.

Os cãezinhos são considerados como a principal fonte de infecção devido à alta frequência de transmissão transplacentária, atingindo em determinadas regiões a prevalência de 100%. Além disso, o grande número de ovos eliminados diariamente e a resistência deles contribuem para maior contaminação do solo, como pode ser comprovado por vários trabalhos em todo o mundo relatando a presença de ovos de *T. canis* em praças públicas e parques de diversões.

O controle tem por base a conscientização da população e principalmente dos proprietários de cães sobre o real problema que representa essa parasitose. Dentre as medidas profiláticas a serem adotadas deve-se incluir: o exame de fezes periódicos dos cães e gatos e tratamento dos mesmos com anti-helmínticos de largo espectro; evitar acesso desses animais a locais públicos (praças, praias, parques infantis) e redução das populações de cães e gatos vadios, que representam as mais altas cargas parasitárias.

Strongyloides stercoralis 32

Julia Maria Costa-Cruz

INTRODUÇÃO

Há pelo menos 52 espécies descritas do nematódeo do gênero *Strongyloides*, no entanto, atualmente, somente duas delas são consideradas infectantes para os humanos: *S. stercoralis* (Bavay, 1876) e *S. fuelleborni* (Von Linstow, 1905), a qual possui duas subespécies: *S. f. fuelleborni e S. f. kellyi*. Estudos recentes, de análise filogenética molecular, indicam que não há suporte para considerar *S. f. kellyi* como uma subespécie e talvez, no futuro, seja elevado para gênero (*S. kellyi*). A explicação para a origem de *S. f. kellyi* em humanos é via zoonótica, uma vez que as seqüências de aminoácidos determinadas para *S. papillosus* e *S. f. kellyi* são idênticas, fato que sugere que a infecção humana possa ter sido originada de *S. papillosus*, o qual parasita uma grande quantidade de animais domésticos.

S. stercoralis apresenta distribuição mundial, especialmente nas regiões tropicais, a maioria infectando mamíferos, entre eles cães, gatos e macacos. O parasito do cão é morfobiologicamente indistinguível do humano. Observações epidemiológicas sugerem que cepas originárias do homem podem infectar os cães e vice-versa. Com o emprego da *polymerase chain reaction* (PCR) demonstrou-se que *S. stercoralis,* isolados de pacientes de diferentes partes do mundo, apresentam padrões idênticos e podem ser diferenciados geneticamente dos isolados de cães. Estudos do genoma mitocondrial de *S. stercoralis* poderão informar as características filogenéticas e permitir a comparação entre outros Nematodas, elucidando as implicações evolutivas entre os parasitos.

S. f. fuelleborni parasita macacos e quase todos os casos de infecção em humanos foram registrados na África e na Ásia; *S. f. kellyi* parasita crianças residentes em Papua Nova Guiné (Oceania). Como modelo experimental a utilização de *S. ratti* e *S. venezuelensis* mantidos em roedores tem auxiliado nos estudos de biologia molecular, interação parasito-hospedeiro, ensaios terapêuticos e fonte de antígeno heterólogo para padronização de novas técnicas no imunodiagnóstico da estrongiloidíase humana.

S. stercoralis foi descoberto pelo médico Louis A. Normand e descrito Arthur R. J. B. Bavay, em 1876, enquanto trabalhavam juntos no Hospital Naval em Toulon, França. Seus pacientes eram soldados franceses que tinham voltado do serviço militar na Cochinchina (atual Vietnã) em cujas fezes diarréicas apresentavam formas larvárias do helminto denominado por Bavay *Anguillula stercoralis* (em latim, *anguillula* significa pequena enguia ou peixe longo e *stercus* é sinônimo de esterco). Em decorrência do complexo ciclo evolutivo, apresentando diferentes morfologias, o helminto recebeu diversas nomenclaturas. Em 1902, Stiles & Hassal finalmente o denominaram *S. stercoralis* (em grego, *strongylos* significa arredondado ou esférico).

No Brasil, a importância deste parasito como agente etiológico da estrongiloidíase, estrongiloidose ou anguilulose foi salientada primeiramente por Ribeiro da Luz, em 1880, e enfatizada por Moraes, em 1948. A elevada prevalência em regiões tropicais e subtropicais, a facilidade de transmissão, o caráter de cronicidade e auto-infecção, originando formas graves de hiperinfecção e disseminação, além da possibilidade da reagudização em indivíduos imunodeprimidos, evoluindo muitas vezes para óbito, tornam a estrongiloidíase um importante problema médico e social.

MORFOLOGIA

Os aspectos morfológicos das seis formas evolutivas de *S. stercoralis* (Fig. 32.1) estão descritos a seguir:

Fêmea Partenogenética Parasita

Possui corpo cilíndrico com aspecto filiforme longo, extremidade anterior arredondada e posterior afilada. Mede de 1,7 a 2,5mm de comprimento por 0,03 a 0,04mm de largura. Apresenta cutícula fina e transparente, levemente estriada no sentido transversal em toda a extensão do corpo. Aparelho digestivo simples com boca contendo três lábios; esôfago longo, ocupando 25% do comprimento do parasito, tipo filarióide ou filariforme, cilíndrico, que à altura do quinto anterior é circundado por um anel nervoso também denominado colar esofagiano; seguido pelo intestino simples, terminando em ânus, próximo da extremidade posterior. O aparelho genital, com útero em disposição anfidelfa ou divergen-

te, apresenta ovários, ovidutos e a vulva, localizada no terço posterior do corpo. Os ovos são alinhados em diferentes estágios de desenvolvimento embrionário, no máximo até nove em cada ramo uterino, o anterior e o posterior. Não há receptáculo seminal. A fêmea, que coloca de 30 a 40 ovos por dia, é ovovivípara, pois elimina na mucosa intestinal o ovo já larvado; a larva rabditóide, que é freqüentemente libertada ainda no interior do hospedeiro, torna-se a forma evolutiva de fundamental importância no diagnóstico.

Fêmea de Vida Livre ou Estercoral

Possui aspecto fusiforme, com extremidade anterior arredondada e posterior afilada. Mede de 0,8 a 1,2mm de comprimento por 0,05 a 0,07mm de largura. Apresenta cutícula fina e transparente, com finas estriações. Aparelho digestivo simples, com boca contendo três lábios; o esôfago, que é curto, tem aspecto rabditóide, pois se apresenta dividido em três porções sendo uma anterior, cilíndrica e alongada (corpo), uma intermediária, estreitada (istmo), e uma posterior, globulosa (bulbo), o anel nervoso contorna a parte estreitada um pouco adiante do bulbo; o intestino é simples e de difícil observação devido à presença dos órgãos genitais; terminando em ânus. Aparelho genital é constituído de útero anfidelfo, contendo até 28 ovos, ovários, ovidutos e a vulva situada próxima ao meio do corpo. Apresenta receptáculo seminal.

Macho de Vida Livre

Possui aspecto fusiforme, com extremidade anterior arredondada e posterior recurvada ventralmente. Mede 0,7mm de comprimento por 0,04mm de largura. Boca com três lábios, esôfago tipo rabditóide, seguido de intestino terminando em cloaca. Aparelho genital contendo testículos, vesícula seminal, canal deferente e canal ejaculador, que se abre na cloaca. Apresenta dois pequenos espículos, auxiliares na cópula, que se deslocam sustentados por uma estrutura quitinizada denominada gubernáculo.

Ovos

São elípticos, de parede fina e transparente, praticamente idênticos aos dos ancilostomídeos. Os originários da fêmea parasita medem 0,05mm de comprimento por 0,03mm de largura e os da fêmea de vida livre são maiores, medindo 0,07mm de comprimento por 0,04mm de largura. Excepcionalmente, os ovos podem ser observados nas fezes de indivíduos com diarréia grave ou após utilização de laxantes.

Larvas Rabditóides

O esôfago, que é do tipo rabditóide, dá origem ao nome das larvas. As originárias das fêmeas parasita são praticamente indistinguíveis das originadas das fêmeas de vida livre. Apresentam cutícula fina e hialina. Medem 0,2 a 0,03mm de comprimento por 0,015 mm de largura. Apresentam vestíbulo bucal curto, cuja profundidade é sempre inferior ao diâmetro da larva, característica que a diferencia das larvas rabditóides de ancilostomídeos em que o vestíbulo bucal é alongado e sua profundidade é igual ao diâmetro do corpo (10μm). O intestino termina em ânus afastado da extremidade posterior. Apresentam primórdio genital nítido formado por um conjunto de células localizadas um pouco abaixo do meio

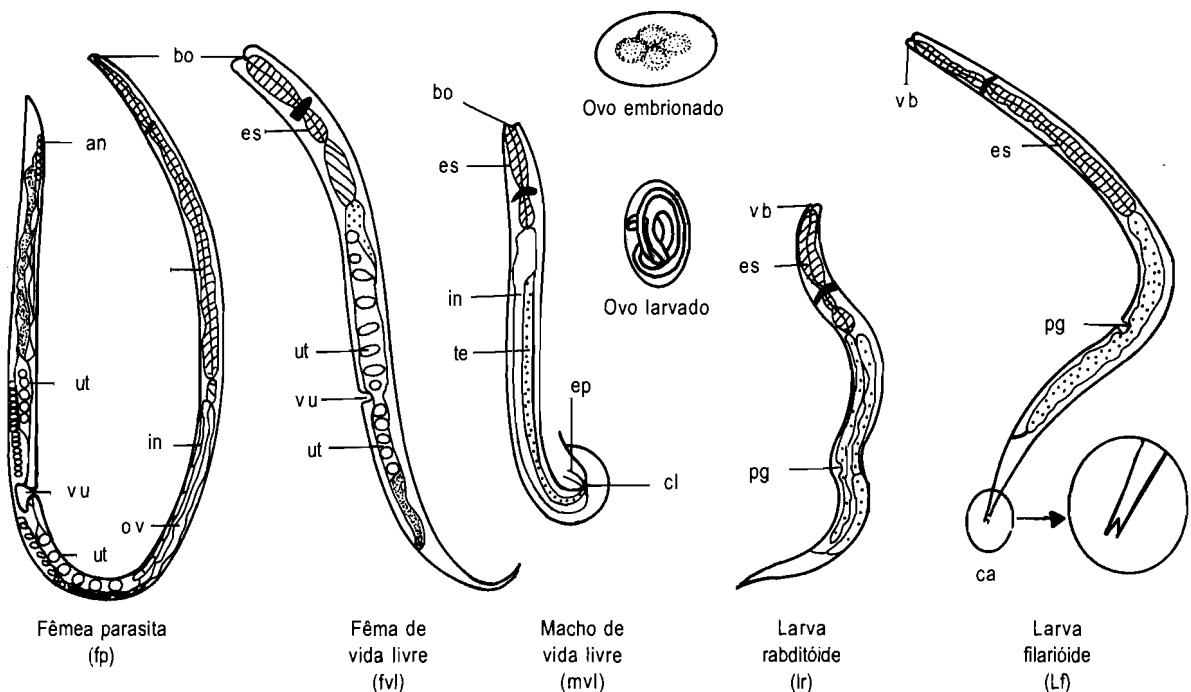



Fig. 32.1 — Strongyloides stercoralis. *Representação esquemática das formas evolutivas: an — ânus; bo — boca; ca — cauda entalhada; cl — cloaca; ep — espículo; es — esôfago; in — intestino; ov — ovário; pg — primórdio genital nítido; te — testículo; ut — útero divergente; vb — vestíbulo bucal curto; vu — vulva.*

do corpo. Essa característica também auxilia na diferenciação das larvas de ancilostomídeos que apresentam somente vestígio de primórdio genital. Terminam em cauda pontiaguda. Visualizada a fresco, as larvas se mostram muito ágeis com movimentos ondulatórios. As larvas L1 ou L2 originadas da fêmea parasita atingem o meio externo, sendo encontradas de uma a 25 larvas por grama de fezes. Nas formas disseminadas são encontradas na bile, no escarro, na urina, nos líquidos duodenal, pleural e cefalorraquiano (LCR).

Larvas Filarióides

O esôfago, que é do tipo filarióide, dá origem ao nome das larvas. Este é longo, correspondendo à metade do comprimento da larva. Cutícula fina e hialina. Medem de 0,35 a 0,50mm de comprimento por 0,01 a 0,03mm de largura. Apresentam vestíbulo bucal curto e intestino terminando em ânus, um pouco distante da extremidade posterior. A porção anterior é ligeiramente afilada e a posterior afina-se gradualmente terminando em duas pontas, conhecida com cauda entalhada, que a diferencia das larvas filarióides de ancilostomídeos, que é pontiaguda. Esta é a forma infectante do parasito (L3) capaz, portanto, de penetrar pela pele ou pelas mucosas; além de serem vistas no meio ambiente, também podem evoluir no interior do hospedeiro, ocasionando os casos de auto-infecção interna (ver Fig. 30.4).

BIOLOGIA

Hábitat

As fêmeas partenogenéticas em seu hábitat normal localizam-se na parede do intestino, mergulhadas nas criptas da mucosa duodenal, principalmente nas glândulas de Lieberkühn e na porção superior do jejuno, onde fazem as posturas. Nas formas graves, são encontradas da porção pilórica do estômago até o intestino grosso.

Ciclo Biológico

As larvas rabditóides eliminadas nas fezes do indivíduo parasitado podem seguir dois ciclos: o direto, ou partenogenético, e o indireto, sexuado ou de vida livre, ambos monoxênicos. Isto ocorre devido à constituição genética das fêmeas partenogenéticas, parasitas que são triplóides (3n) e podem produzir, simultaneamente, três tipos de ovos, dando origem a três tipos de larvas rabditóides: 1) *larvas rabditóides triplóides* (3n) que se tranformam em larvas filarióides triplóides infectantes, completando o ciclo direto; 2) *larvas rabditóides diplóides* (2n) que originam as fêmeas de vida livre; e 3) *larvas rabditóides haplóides* (1n) que evoluem para macho de vida livre, estas duas últimas completam um ciclo indireto (Fig. 32.2).

A fase dos ciclos que se passa no solo exige condições semelhantes às do ancilostomídeos: solo arenoso, umidade alta, temperatura entre 25 e 30°C e ausência de luz solar direta.

No ciclo direto as larvas rabditóides no solo ou sobre a pele da região perineal, após 24 a 72 horas, se transformam em larvas filarióides infectantes. No ciclo indireto as larvas rabditóides sofrem quatro transformações no solo e após 18 a 24 horas, produzem fêmeas e machos de vida livre. Os ovos originados do acasalamento das formas adultas de vida livre serão triplóides, e as larvas rabditóides evoluem para larvas filarióides (3n) infectantes. As larvas filarióides não se alimentam e devido à ausência de bainha, são menos resistentes que as larvas filarióides dos ancilostomídeos, podendo permanecer no solo durante quatro semanas.

Os ciclos direto e indireto se completam pela penetração ativa das larvas L3 na pele ou mucosa oral, esofágica ou gástrica do hospedeiro. Estas larvas secretam melanoproteases, que as auxiliam, tanto na penetração quanto na migração através dos tecidos, que ocorre numa velocidade de 10cm por hora. Algumas morrem no local, mas o ciclo continua pelas larvas que atingem a circulação venosa e linfática e através destes vasos seguem para o coração e pulmões. Chegam aos capilares pulmonares, onde se transformam em L4, atravessam a membrana alveolar e, através de migração pela árvore brônquica, chegam à faringe. Podem ser expelidas pela expectoração, que provocam, ou serem deglutidas, atingindo o intestino delgado, onde se transformam em fêmeas partenogenéticas. Os ovos são depositados na mucosa intestinal e as larvas alcançam a luz intestinal. O período pré-patente, isto é, o tempo decorrido desde a penetração da larva filarióide na pele até que ela se torne adulta e comece a eliminar ovos larvados, e eclosão das larvas no intestino, é de aproximadamente 15 a 25 dias.

TRANSMISSÃO

Hetero ou Primoinfecção

Larvas filarióides infectantes (L3) penetram usualmente através da pele (não tendo preferência por um ou outro ponto do tegumento), ou, ocasionalmente, através das mucosas, principalmente da boca e do esôfago. Em condições naturais, a infecção percutânea se realiza de modo idêntico ao dos ancilostomídeos. Nas pessoas que não usam calçados a penetração ocorre através da pele dos pés, particularmente nos espaços interdigitais, e lateralmente, uma vez que a superfície plantar muito espessa pode constituir uma barreira. Este modo de transmissão parece ser o mais freqüente.

Auto-infecção Externa ou Exógena

Larvas rabditóides presentes na região perianal de indivíduos infectados transformam-se em larvas filarióides infectantes e aí penetram completando o ciclo direto. Este modo de infecção pode ocorrer em crianças, idosos ou pacientes internados que defecam na fralda, roupa ou ainda em indivíduos, que, por deficiência de higiene, deixam permanecer restos de fezes em pêlos perianais.

Auto-infecção Interna ou Endógena

Larvas rabditóides, ainda na luz intestinal de indivíduos infectados, transformam-se em larvas filarióides, que penetram na mucosa intestinal (íleo ou cólon). Esse mecanismo pode cronificar a doença por vários meses ou anos. Em casos raros, nesse tipo de auto-infecção, podem ser encontradas fêmeas partenogenéticas nos pulmões. Esta modalidade pode ocorrer em indivíduos com estrongiloidíase e constipação intestinal devido ao retardamento da eliminação do

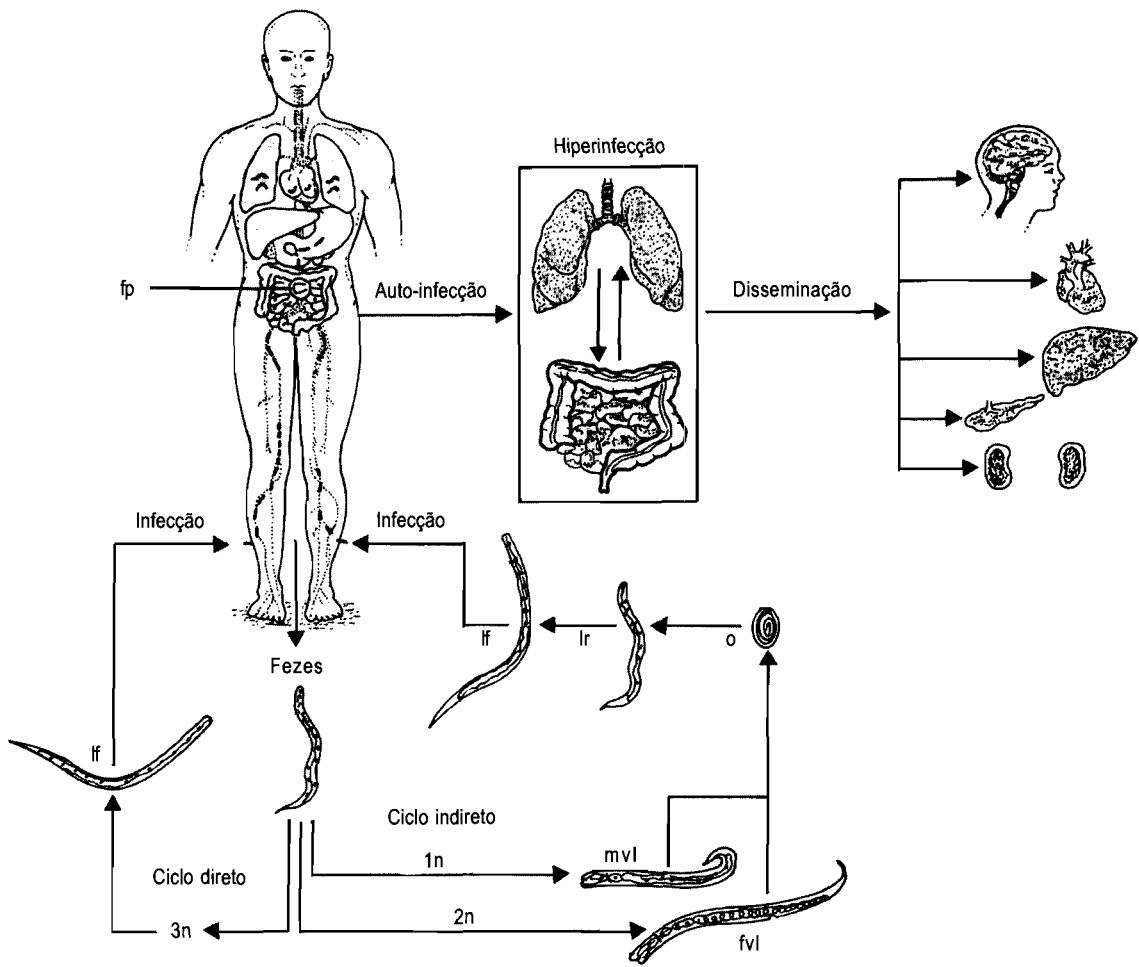



Fig. 32.2 — *Ciclo biológico de* Strongyloides stercoralis. *Humano elimina larvas rabditóides nas fezes; e 3n evoluirá para larva filarióide infectante no ciclo direto; 2n evoluirá para fêmea de vida livre e 1n para macho de vida livre, que após a cópula originarão ovos, larvas rabditóides e filarióides infectantes através do ciclo indireto no solo. As larvas infectantes (L3) penetram ativamente pela pele ou mucosa-circulação-coração-pulmões-faringe-intestino-fêmea partenogenética-oviposição. — fp — fêmea partenogenética; fvl — fêmea de vida livre; lf — larva filarióide; lr — larva rabditóide; mvl — macho de vida livre; o — ovo.*

material fecal. Em pacientes com ou sem retardo de eliminação de fezes mas com baixa de imunidade baixa de imunidade devido ao uso de drogas imunossupressoras, radioterapia, indivíduos imunodeprimidos por neoplasias, síndrome nefrótica, presença do vírus da imunodeficiência humana (HIV), síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), gravidez, desnutrição protéico-calórica, alcoolismo crônico e idade avançada, pode ocorrer auto-infecção interna com presença de L_1, L_2 e L_3 em diferentes órgãos.

A auto-infecção interna pode acelerar-se, provocando a elevação do número de parasitos no intestino e nos pulmões (localizações próprias das larvas), fenômeno conhecido como hiperinfecção; ou disseminar por vários órgãos do paciente, conhecido como forma disseminada. Ambas são consideradas formas graves, potencialmente fatais, em indivíduos imunodeprimidos. Contudo, somente poucos casos de estrongiloidíase disseminada têm sido relatados em pacientes com AIDS, sendo a hiperinfecção a forma mais freqüente e realmente fatal, com a maioria dos casos diagnosticados *post-mortem*.

IMUNIDADE

A interação entre *S. stercoralis* e o hospedeiro humano é complexa devido à sua capacidade intrínseca de reprodução, existindo em indivíduos infectados três possibilidades de evolução: a erradicação da infecção, a cronicidade decorrente da auto-infecção e a possibilidade de hiperinfecção ou disseminação. Estes fatores estão na dependência do sistema imune do hospedeiro e da capacidade de evasão do parasito. Larvas L3 auto-infectantes foram descritas somente nas infecções por *S. stercoralis*. As espécies *S. ratti* e *S. venezuelensis*, que infectam roedores não possuem o estágio auto-infectante, limitando os estudos sobre auto-infecção em modelos experimentais bem definidos.

Em macacos e cães foi demonstrado que a infecção pelo *S. stercoralis* pode ser limitada, ao menos em parte, por mecanismos de defesa de mucosa, independentes da resposta imune humoral ou celular. Este fato pode estar ligado à dessensibilização de mastócitos e a conseqüente diminuição da produção de histamina na mucosa. Isto sugere a hipóte-

se de que a defesa local mediada por mastócitos pode ser responsável pelo controle da intensidade da infecção, tanto diretamente, pela capacidade dessas células de lesar os parasitos quanto indiretamente, através da degranulação de substâncias que atraem e ativam os eosinófilos.

A longa permanência do parasito no hospedeiro humano (cronicidade) e a contínua passagem da larva filarióide através dos tecidos resultam em uma incessante exposição sistêmica aos antígenos parasitários. A maioria dos indivíduos desenvolve anticorpos das classes IgG, IgA, IgM e IgE específicos. Os anticorpos IgG são os mais freqüentemente detectados, permanecendo positivos por longo tempo, após a cura terapêutica. Sabe-se que existe um balanço entre a presença de IgE e IgG4 com demonstração de níveis elevados de IgE em pacientes imunocompetentes com estrongiloidíase, indicando proteção, mas na doença disseminada e nos casos de imunossupressão os níveis de IgE total e específica podem estar dentro da normalidade enquanto níveis elevados de IgG4 ocorrem em casos graves da doença.

O ciclo do parasito sugere também que ele pode estimular a resposta local e sistêmica mediada por anticorpos IgA. O mecanismo efetor da IgA está relacionado com a modulação da eliminação das larvas pelo decréscimo da fecundidade da fêmea e da viabilidade dos ovos. O estudo da concentração local das imunoglobulinas intestinais, através de biópsias do intestino delgado e reação de imunofluorescência direta de indivíduos sem imunodeficiência prévia, demonstrou diminuição significativa da concentração de IgA nos pacientes sintomáticos graves. Observou-se também diminuição da concentração de IgM nos assintomáticos, sintomáticos leves e graves, não havendo alterações da concentração de IgG nos três grupos.

Em camundongos foi demonstrado que a imunidade a larva L3 é dependente de complemento, eosinófilos e IgM; se um desses componentes estiver ausente, a imunidade protetora ficará comprometida. Foi demonstrado *in vitro* que antígenos de larvas filarióides de *S. stercoralis* ativam as vias clássica e alternativa do complemento, permitindo a aderência de monócitos do sangue periférico e de células polimorfonucleares à superfície destas larvas, lisando-as. Observa-se que a eosinofilia está presente na maioria dos pacientes imunocompetentes e a eosinopenia tem sido relatada como mau prognóstico, porém não está claro se a disseminação das larvas aumenta a demanda de eosinófilos até um esgotamento ou se a própria eosinopenia favorece a disseminação.

O sistema imunológico do hospedeiro reage com interações dinâmicas entre as respostas imunes T dependente e T-independente contra o parasito. O sistema imune caracteriza-se por apresentar pelo menos dois tipos distintos de células T *helper*, Th1 e Th2, que têm a propriedade de interagir regulatoriamente entre si. O fenótipo Th2 está associado a respostas imunes contra alérgenos e helmintos. Nesses casos, o mecanismo de resposta imune é T dependente; as células T, da resposta protetora, são predominantemente do tipo Th2 e secretam citocinas, como as interleucinas, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. A estimulação de basófilos é função das IL-3 e IL-4; IL-4 também desempenha um papel na adesão e migração de eosinófilos através das membranas vasculares; IL-4 e IL-13 estimulam células B para produzirem anticorpos IgE e IgG1, promovem também o aumento da contração da musculatura lisa, induzindo um trânsito intestinal mais rápido e a diminuição delas propicia a transformação das larvas rabditóides em filarióides e, conseqüentemente, ocorrência de auto-infecção; IL-5 promove a atração e ativação de eosinófilos e a indução de IgA; a IL-6 é responsável pela estimulação de granulócitos e de células B e T; e a IL-10 juntamente com IL-13 modulam negativamente a ativação de células Th1. Desta forma, as células T respondem aos antígenos (secretados, excretados e de superfície) do parasito e estes são danificados por anticorpos e produtos dos mastócitos sensibilizados por IgE, que degranulam após contato com o antígeno e liberam histamina que, por sua vez, aumenta a permeabilidade do epitélio intestinal. Entretanto, estes processos não são suficientes para eliminar os helmintos. No mecanismo T-independente, moléculas pró-inflamatórias inespecíficas, secretadas por macrófagos, incluindo TNF-α e IL-1, contribuem para a proliferação das células caliciformes e provocam aumento na secreção de muco, que reveste os parasitos facilitando a sua expulsão. As IL-12 e IL-18, citocinas produzidas primariamente por macrófagos e outras células acessórias, induzem a produção de IFN-γ que favorece a proliferação e a ativação de células Th1, modulando ou inibindo a resposta imune protetora dependente de Th2.

As infecções graves têm sido associadas a imunossupressão, especialmente quando há comprometimento da imunidade mediada por células Th2, como ocorre em linfomas, leucemias agudas ou crônicas, carcinomas metastáticos, síndrome nefrótica, glomerulonefrite crônica, subnutrição (deficiências protéico-calórica graus II e III), alcoolismo crônico, diabetes melito, transplante renal, HIV, AIDS, uso de corticosteróides ou de outros imunossupressores. Sabe-se que os corticosteróides e seus metabólitos exercem um efeito estimulatório direto sobre as larvas intra-intestinais acelerando sua conversão (rabditóide em filarióide), favorecendo a auto-infecção ou ainda um efeito sobre a fêmea parasita levando ao aumento da oviposição. No Japão, na África e em diversos locais das Américas, áreas endêmicas para a infecção pelo vírus linfotrópico T humano, tipo 1 (HTLV-1), causador de linfoma, leucemia ou mielopatia, existe a associação entre esta infecção e a estrongiloidíase. Nos indivíduos co-infectados pode ocorrer hiperinfecção ou disseminação da parasitose, devido à redução na produção de IL-4, IL-5, IL-13 e IgE, componentes essenciais da resposta protetora contra *S. stercoralis*.

PATOGENIA, PATOLOGIA E SINTOMATOLOGIA

Indivíduos portadores de pequeno número de parasitos no intestino geralmente são assintomáticos ou oligossintomáticos, mas isso não significa ausência de ação patogênica e de lesões. Formas graves, às vezes fatais, relacionam-se com fatores extrínsecos, principalmente pela carga parasitária adquirida e com fatores intrínsecos (subalimentação com carência de proteínas provocando enterite; ocorrência de diarréia e vômitos facilitando os mecanismos de auto-infecção; alcoolismo crônico, infecções parasitárias e bacterianas associadas; comprometimento da resposta imunitária natural ou adquirida, intervenções cirúrgicas gastroduodenais e outras cirurgias que utilizam anestesia geral, pois facilitam a estase broncopulmonar).

As principais alterações na estrongiloidíase são devidas à ação mecânica, traumática, irritativa, tóxica e antigênica decorrente não só das fêmeas partenogenéticas, mas também das larvas e dos ovos. Estas ações podem ser estudadas acompanhando as suas localizações no hospedeiro humano:

Cutânea

Em geral é discreta, ocorrendo nos pontos de penetração das larvas infectantes, tanto na pele como nas mucosas, com reação celular apenas em torno das larvas mortas que não conseguiram atingir o sistema circulatório. Nos casos de reinfecção, há reação de hipersensibilidade com formação de edema, eritrema, prurido, pápulas hemorrágicas e urticárias. Às vezes, observa-se migração única ou múltipla das larvas filarióides no tecido subcutâneo determinando um aspecto linear ou serpiginoso urticariforme com prurido, lesão caracterizada como *larva currrens,* que ocorre mais freqüentemente no tronco, nádegas, períneo, virilha e coxas, avançando de 5 a 15cm por hora (Fig. 32.3).

Pulmonar

Apresenta intensidade variável, porém presente em todos os indivíduos infectados, caracterizada por tosse com ou sem expectoração, febre, dispnéia e crises asmatiformes decorrentes das larvas filarióides e, ocasionalmente, de fêmeas, que aí podem atingir a maturidade, produzindo ovos e larvas rabditóides. A travessia das larvas do interior dos capilares para os alvéolos provoca hemorragia, infiltrado inflamatório constituído de linfocitos e eosinófilos, que podem ser limitados ou, em casos mais graves, provocar broncopneumonia, síndrome de Löeffler, edema pulmonar e insuficiência respiratória.

Intestinal

As fêmeas com a finalidade de se fixar ou se alimentar localizam-se principalmente na mucosa do duodeno e jejuno, limitando-se à zona glandular, raramente ultrapassando a *muscularis mucosae,* onde são aprisionadas pelas células epitelióides e depois removidas pelos leucócitos polimorfonucleares A presença de fêmeas partenogenéticas, ovos e larvas no intestino delgado ou ocasionalmente no intestino grosso, pode determinar, em ordem crescente de gravidade: a) *enterite catarral*: os parasitos são visualizados nas criptas glandulares e ocorre uma reação inflamatória leve, caracterizada pelo acúmulo de células que secretam mucina e, portanto, acompanhada de aumento de secreção mucóide, com caráter reversível; b) *enterite edematosa*: os parasitos são visualizados em todas as túnicas da parede intestinal e

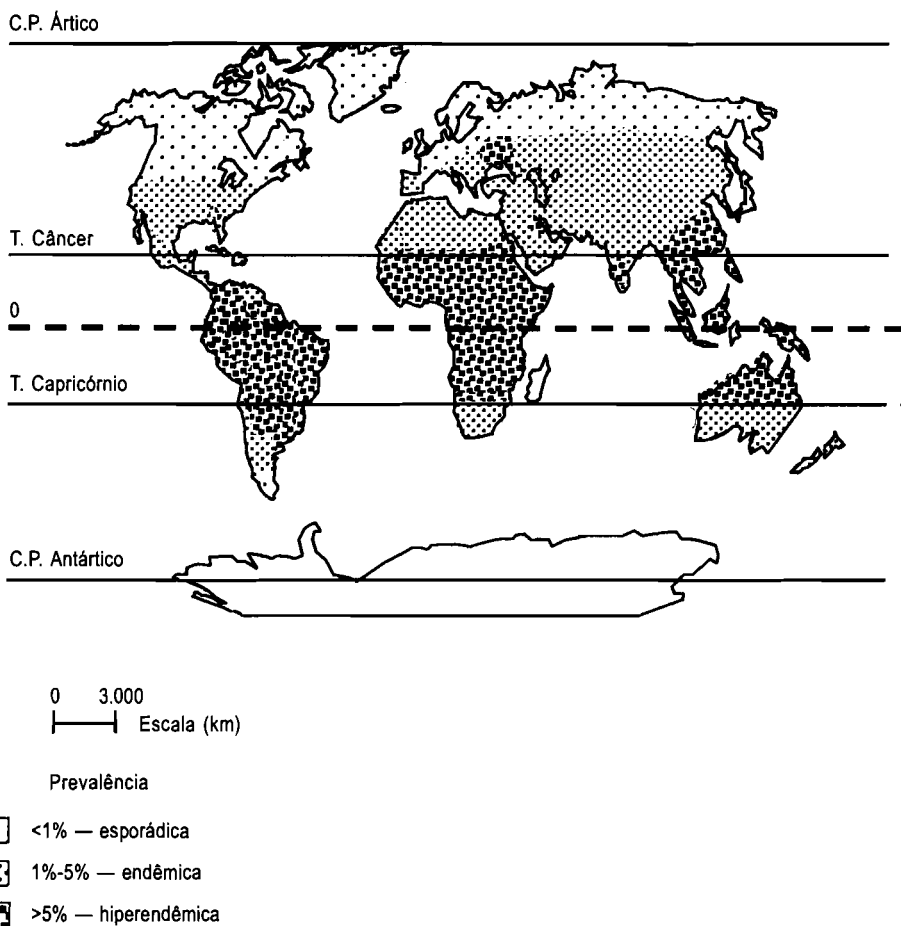



Fig. 32.3 — *Distribuição geográfica mundial de* Strongyloides stercoralis.

ocorre reação inflamatória com edema de submucosa e desaparecimento do relevo mucoso, caracterizado por síndrome de má absorção intestinal; considerado de certa gravidade, porém de caráter reversível; c) *enterite ulcerosa*: os parasitos em grande quantidade provocam inflamação com eosinofilia intensa; ulcerações, com invasão bacteriana, que durante a evolução serão substituídas por tecido fibrótico determinando rigidez da mucosa intestinal. Esta lesão é irreversível, sendo considerada forma grave, uma vez que a fibrose pode provocar alterações no peristaltismo, ocasionando o íleo paralítico. Os sintomas mais comuns vão desde dor epigástrica antes das refeições, que melhora com a alimentação e piora com o excesso; diarréia em surtos; náuseas e vômitos, até síndromes disentéricas com esteatorréia, seguidas de desidratação, que podem levar a choque hipovolêmico, se associado a vômitos, emagrecimento e acentuado comprometimento do estado geral do doente, muitas vezes fatal.

Disseminada

Observada em pacientes infectados e imunocomprometidos pelas situações citadas ou pela presença de megacólon, diverticulite, íleo paralítico, uso de antidiarréicos e a constipação intestinal, que favorecem a auto-infecção, com grande produção de larvas rabditóides e filarióides no intestino, as quais alcançam a circulação e se disseminam a múltiplos órgãos. Numerosas larvas completam o ciclo, mas além do intestino e dos pulmões, são encontradas nos rins (larvas na urina acompanhadas de hematúria e proteinúria), fígado (larvas nos espaços porta) vesícula biliar (com quadro semelhante à colecistite), coração (larvas no líquido pericárdico), cérebro (larvas no LCR), pâncreas, tireóide, adrenais, próstata, glândulas mamárias, linfonodos. Este quadro pode complicar-se com infecções bacterianas secundárias (bacteremia, peritonite, endocardite, meningite), uma vez que bactérias intestinais poderiam ser transportadas pelas larvas para a circulação ou pela presença de ulcerações da mucosa intestinal que permitiriam que as enterobactérias penetrassem na circulação. Ocorrem dor abdominal, vômitos, diarréia intensa, pneumonia hemorrágica, broncopneumonia bacteriana, insuficiência respiratória, culminando com óbito.

Além dos sintomas já descritos o paciente com estrongiloidíase crônica pode apresentar anemia (hipocrômica com redução da taxa de hemoglobina e número de glóbulos), eosinofilia, sudorese, incontinência urinária, palpitações, tonturas, alterações no eletrocardiograma, astenia, irritabilidade, depressão, insônia e emagrecimento ou manifestações incomuns, como ascite, perfuração intestinal e artrites. As alterações sangüíneas na estrongiloidíase (anemia e eosinofilia) são semelhantes às demais helmintoses intestinais apresentando-se discretas nas infecções leves, porém com características peculiares nas formas graves por hiperinfecção ou disseminação.

DIAGNÓSTICO

Clínico

O diagnóstico clínico é dificultado, uma vez que em aproximadamente 50% do casos não há sintomas; quando estes existem, são comuns em outras helmintíases intestinais. A tríade clássica de diarréia, dor abdominal e urticária é sugestiva e a eosinofilia e os achados radiográficos e sorológicos podem auxiliar na suspeita diagnóstica. A infecção deve ser lembrada em situações de imunossupressão mencionadas anteriormente e ser investigada nos casos em que o paciente será submetido a tratamentos imunossupressores. Recomenda-se o diagnóstico diferencial com ancilostomíase, ascaridíase, giardíase, pneumonia, urticária, colecistite, pancreatite e eosinofilia pulmonar tropical. Em pacientes asmáticos, residentes nos trópicos, que não respondem à terapia convencional, devem-se realizar repetidos exames de fezes para pesquisa de *S. stercoralis*, uma vez que a reação de hipersensibilidade, em decorrência da migração da larva, pode induzir ao broncoespasmo. O diagnóstico diferencial é difícil, requerendo vários métodos laboratoriais conforme indicado a seguir (Tabela 32.1).

Laboratorial

Os métodos parasitológicos ou diretos se fundamentam no encontro das formas evolutivas de *S. stercoralis*. Entre os métodos indiretos, destacam-se os imunológicos, que

Tabela 32.1
Ocorrência de *Strongyloides stercoralis* em Diferentes Grupos Populacionais, Analisados pelos Métodos de Baermann-Moraes e de Lutz, em Minas Gerais, Brasil (1998-2003)

População	*Nº de Amostras Fecais*	*% de Positividade* S. stercoralis	*Referência*
Alcoólatras	135	33,3	Oliveira *et al.*, 2002
Crianças de creches	900	13,0	Machado *et al.*, 1998
HIV/AIDS	210	11,4	Silva *et al.*, 2002
Servidores de limpeza pública	288	6,5	Machado *et al.*, 2002
Acampados (sem terra)	156	6,4	Oliveira *et al.*, 2003
Pacientes com neoplasias	231	5,2	Teixeira *et al.*, 1999
Idosos	600	5,0	Naves, 2003
Diabéticos (tipo 2)	234	3,8	Mendonça, 2003
Crianças imunossuprimidas	249	2,4	De Paula *et al.*, 2002

podem ser utilizados como testes de *screening*, e quando positivos, realiza-se a pesquisa do parasito. Recentemente, a tecnologia empregada em biologia molecular veio contribuir com novas ferramentas no diagnóstico da estrongiloidíase.

Métodos Parasitológicos ou Diretos

A confirmação parasitológica da presença da infecção pode ser dificultada pelo pequeno número de parasitos além da liberação de larvas nas fezes ser mínima e irregular na infecção moderada (cerca de 25 larvas/g de fezes). Nessas circunstâncias, os métodos de rotina utilizados (Lutz ou Hoffmann, Pons e Janer, Ritchie ou formol-éter ou MIFC, Faust ou centrífugo-flutuação) não são adequados. Há necessidade de execução de métodos específicos para pesquisa de larvas que, mesmo analisando repetidas amostras de fezes ou de outros espécimes, apresentam baixa sensibilidade. Resultados parasitológicos negativos podem não indicar ausência de infecção.

Exame de Fezes

Pesquisa de larvas, em fezes sem conservantes, pelos métodos de Baermann-Moraes e de Rugai. Estes métodos se baseiam no hidro e termotropismo das larvas, necessitando de três a cinco amostras de fezes, colhidas em dias alternados, para confirmação da presença de larvas rabditóides. Ocasionalmente, podem ser visualizadas larvas filarióides em fezes envelhecidas ou em casos com ritmo intestinal lento; ou em fezes frescas de indivíduos hiperinfectados. A identificação morfológica correta das larvas é fundamental devido à semelhança com a dos ancilostomídeos. Tem sido demonstrado que uma única amostra de fezes falha em detectar larvas em até 70% dos casos. Repetidos exames de fezes aumentam a chance de encontrar os parasitos, elevando a sensibilidade para 50%, com três amostras e aproximadamente para 100% com sete amostras fecais seriadas. Em fezes diarréicas, na vigência de hiperinfecção, pode-se identificar larvas acompanhadas de ovos de *S. stercoralis.* Nas infecções por *S. fuelleborni,* cuja eclosão dos ovos ocorre no solo, o diagnóstico parasitológico é confirmado pela presença de ovos nas fezes. Apresentam como vantagens a simples e rápida execução e como desvantagens a necessidade de fezes frescas e a possibilidade de contaminação do manipulador devido à motilidade das larvas.

Coprocultura

Método de Looss (carvão vegetal), método de Brumpt (papel de filtro em placa de Petri), método de Harada & Mori (papel de filtro em tubos) e método de cultura em placa de ágar (fezes semeadas em ágar contendo extrato de carne, cloreto de sódio e peptona) podem ser utilizadas. As técnicas de cultura são baseadas no desenvolvimento do ciclo indireto do parasito, com possibilidade de visualização de diversas formas evolutivas, principalmente a caracterização da larva filarióide. Indicada quando o exame de fezes é repetidamente negativo ou quando o material fecal é escasso. A coprocultura é um método limitado pela demora na obtenção dos resultados (cinco a sete dias) e risco de infecção durante a manipulação de larvas infectantes.

Pesquisa de Larvas em Secreções e Outros Líquidos Orgânicos

Pesquisa das formas evolutivas através de exame direto ou após centrifugação nas seguintes possibilidades, conforme o quadro clínico: *broncopulmonar* — exame de escarro e lavado broncopulmonar; *duodenal* — colhido por tubagem; *urina; líquido pleural; líquido ascítico* e *LCR.*

Endoscopia Digestiva

Visualização da mucosa gastrointestinal, recomendada em pacientes com infecção maciça e alterações duodenojejunais. Propicia a ampla visualização do aspecto da mucosa intestinal e a realização de biópsia em várias localizações.

Biópsia Intestinal

Realizada no duodeno, jejuno e íleo.

Necropsia

Possibilita o estudo de vários órgãos, às vezes, definindo a *causa mortis.*

Esfregaços Citológicos

Realizados em esfregaços obtidos de aspirado gástrico e cervicovaginal, corados pela técnica de Papanicolaou ou por outras colorações citológicas.

Métodos Indiretos

Auxiliam no diagnóstico, contribuindo para esclarecimento em casos de suspeita clínica.

Hemograma

Na fase aguda, a taxa de eosinófilos pode ser elevada até 82%; entretanto, diminui na fase crônica (8% a 15 %) desaparecendo nos casos de evolução grave ou fatal. A eosinopenia está associada a um mau prognóstico, uma vez que os eosinófilos desempenham um papel importante na proteção à estrongiloidíase fulminante. Após seis meses do tratamento específico a contagem de eosinófilos volta a níveis normais (1% a 3%).

Diagnóstico por Imagem

Raios X de tórax, identificando a síndrome de Löeffler, e de trato digestivo, demonstrando aceleração do trânsito intestinal, ou apagamento difuso do relevo mucoso duodenojejunal e imagem de tubo rígido nos casos graves. Ultrasonografia e tomografia computadorizada também podem ser requisitadas.

Métodos Imunológicos

Estes métodos são úteis na avaliação da resposta imune do hospedeiro nos casos de formas assintomáticas e no esclarecimento do diagnóstico clínico, além da possibilidade de emprego em inquéritos soroepidemiológicos por apresen-

tarem elevada sensibilidade com relação aos métodos parasitológicos. A maior limitação encontrada na padronização dos testes é a dificuldade de se obter quantidades suficientes de larvas filarióides de *S. stercoralis*, situação vencida com sucesso pelo emprego de *S. ratti, S. venezuelensis* ou *S. cebus* como fontes alternativas de antígenos heterólogos. Outra limitação é o fenômeno de "reação cruzada" com outras parasitoses, principalmente esquistossomose e filariose e, dependendo da técnica, com ancilostomídeos.

No decorrer dos anos têm sido desenvolvidos diferentes testes imunológicos: a intradermorreação que sinaliza a resposta imune celular do hospedeiro foi a reação pioneira; embora não seja atualmente utilizada na rotina diagnóstica, há a possibilidade de sua reintrodução através do desenvolvimento de testes cutâneos empregando-se antígenos recombinantes. A resposta imune humoral é avaliada pela detecção de anticorpos IgG e subclasses (principalmente IgG4), IgA, IgM e IgE no soro, saliva ou, ocasionalmente, em LCR. Várias técnicas têm sido descritas, incluindo a aglutinação indireta em partículas de gelatina, hemaglutinação indireta, radioimunoensaio, radioimunoabsorção, reação de imunofluorescência direta em biópsias, imuno-histoquímica. As reações de imunofluorescência indireta (IFI) são empregadas utilizando como antígeno larvas filarióides (homólogas ou heterólogas) em cortes de congelação ou em partículas. A saliva tem sido recomendada, como fluido alternativo para detecção de anticorpos IgA, pela técnica de IFI, devido a sua fácil aquisição e colheita não-invasiva. Nos testes imunoenzimáticos ELISA utilizam-se extratos salino e alcalino (homólogos ou heterólogos) como antígenos e detecção de várias classes de imunoglobulinas, e nos testes de *Western blotting* (WB) para detecção de IgG específica, pode-se utilizar extrato salino de *S. stercoralis,* visualizando principalmente as frações protéicas de 97, 66, 41, 31 e 28kDa, ou empregar extrato salino de *S. ratti*, que reconhece 11 componentes antigênicos imunodominantes, cujo critério de positividade ocorre pela presença de dois ou mais deles, sendo útil como teste confirmatório na estrongiloidíase humana, nos casos de sorologia discordante. Recentemente a descrição de cinco componentes antigênicos (70, 63, 61, 47 e 7kDa), reconhecidos por WB-IgE, utilizando antígeno de larva L3 de *S. ratti*, podem ser empregados como uma ferramenta adicional para o imunodiagnóstico da estrongiloidíase humana. As reações de IFI, ELISA e WB, pela alta sensibilidade e especificidade, têm provado serem eficazes como testes complementares para diagnóstico e monitoramento da resposta imune do paciente, principalmente em áreas endêmicas, onde o efetivo diagnóstico pode contribuir para o tratamento precoce da infecção. Os testes sorológicos não podem distinguir entre infecções passadas e presentes, e embora títulos de IgG tendam a diminuir com a erradicação do parasito, muitos indivíduos permanecem soropositivos por um longo período, após a cura da infecção. Apesar dessas limitações, os testes sorológicos têm sido propostos como *screening* para estrongiloidíase, em populações de risco, uma vez que os exames de fezes possuem sensibilidade muito baixa.

Diagnóstico por Biologia Molecular

A avaliação de antígenos recombinantes, obtidos por tecnologia empregada em biologia molecular, têm demonstrado resultados de elevada sensibilidade e especificidade quando empregados no imunodiagnóstico. Através de biblioteca de DNA complementar (cDNA), três antígenos recombinantes (P1, P4 e P5), têm sido identificados como promissores no diagnóstico e monitoramento da terapêutica para *S. stercoralis.* Os antígenos recombinantes 5a e 12a detectam anticorpos IgE e IgG4 específicos em soros de pacientes com estrongiloidíase crônica. Um antígeno protéico recombinante, derivado da biblioteca de cDNA de L3, conhecido como NEI, com peso molecular de 31kDa, está sendo utilizado em ELISA e parece ser um potente candidato a antígeno para testes cutâneos de hipersensibilidade imediata.

EPIDEMIOLOGIA

A estrongiloidíase tem distribuição mundial heterogênea (Fig. 32.3). Stuerchler, 1981, definiu três regiões mundiais, de acordo com a prevalência da infecção por *S. stercoralis*: esporádica (<1%), endêmica (1-5%) e hiperendêmica (>5%). Nos países desenvolvidos, a infecção prevalece em agricultores, hortigranjeiros, trabalhadores rurais, imigrantes e os viajantes que visitaram áreas endêmicas enquanto, nos países em desenvolvimento, que coincidem com as áreas endêmicas, a doença atinge principalmente crianças, pela freqüente permanência em solos contaminados.

No Brasil, a estrongiloidíase é uma doença parasitária de grande importância em saúde pública, cujas taxas de infecção variam de acordo com a região estudada. Os estudos epidemiológicos realizados predominam na faixa etária de zero a 15 anos, mas a maioria dos trabalhos não utilizou métodos específicos para detecção de larvas, além de ser de difícil comparação devido à diversidade de técnicas empregadas. A Tabela 32.1 apresenta a ocorrência de *S. stercoralis,* detectada através dos métodos de Baermann-Moraes e de Lutz, em diferentes grupos populacionais analisados em uma área endêmica de Minas Gerais, no período de 1998 a 2003.

A presença de infecção natural pelo *S. stercoralis,* confirmada em cães, gatos e macacos, que estão em contato com o homem, pode ser um importante reservatório da parasitose.

Os fatores que influenciam no aparecimento, manutenção e propagação da estrongiloidíase são:

- presença de fezes de homens ou animais infectados, contaminando o solo;
- presença de larvas infectantes originárias dos ciclos direto e de vida livre, no solo;
- solo arenoso ou areno-argiloso, úmido, com ausência de luz solar direta;
- temperatura entre 25 e 30°C;
- condições sanitárias inadequadas;
- hábitos higiênicos inadequados;
- contato com alimento contaminado por água de irrigação poluída com fezes;
- não-utilização de calçados.

PROFILAXIA

A estrongiloidíase não é uma doença de notificação obrigatória e para minimizar a ocorrência do complexo ciclo de transmissão, as equipes de saúde das regiões endêmicas devem elaborar programas de controle adotando as medidas preconizadas para as geo-helmintíases, ressaltando a aten-

ção aos hábitos higiênicos principalmente a lavagem adequada dos alimentos, utilização de calçados, educação e engenharia sanitária, além da melhoria da alimentação.

Considerando que a unidade epidemiológica fundamental é a familiar, salienta-se a necessidade de comprovar o diagnóstico e proceder ao tratamento específico de todos os indivíduos parasitados mesmo que assintomáticos, bem como animais domésticos infectados, para eliminar a fonte de infecção. Instituições assistênciais, com destaque para as de atendimento a pacientes com retardo mental, podem representar um foco de infecção.

Há necessidade de diagnosticar e tratar os indivíduos que irão se submeter a tratamentos imunossupressores devido à probabilidade de desenvolvimento de hiperinfecção ou disseminação da doença, que podem ser fatais. Em indivíduos imunodeprimidos, recomenda-se o uso profilático de tiabendazol por dois a três dias mensalmente, para evitar a recidiva da estrongiloidíase.

TRATAMENTO

Das infecções causadas por nematódeos, a estrongiloidíase é a mais difícil de ser tratada. O mebendazol, em doses eficazes para outros parasitos, não atua sobre *S. stercoralis,* mas, observando-se a contra-indicação no período gestacional e durante a lactação, as outras drogas do grupo dos benzimidazólicos (tiabendazol, cambendazol e albendazol) e a ivermectina são empregadas no tratamento específico da estrongiloidíase. A forma de ação, a dose, a eficácia e os efeitos colaterais destes medicamentos estão resumidos a seguir:

Tiabendazol

Atua somente sobre as fêmeas partenogenéticas, provavelmente inibindo o desencadeamento das vias metabólicas do parasito. Na estrongiloidíase crônica é recomendado na forma líquida para crianças, na dose de 30mg/kg/dia e, na forma de comprimidos, para adultos, na dose de 50mg/kg/dia, divididas em duas tomadas, por dois ou três dias. Para o tratamento em um só dia podem ser administrados 50mg/kg divididos em quatro tomadas, após as refeições. Em ambos esquemas não se deve ultrapassar a dose diária de 3g. Atinge o pico sérico em uma hora, é metabolizado no fígado e eliminado na urina, quase completamente nas primeiras 24 horas, devendo ser utilizado com cautela nos indivíduos com insuficiência hepática grave. A eficácia é maior que 90%. Os efeitos colaterais observados são: náuseas, vômitos, diarréia, tonturas, cefaléias, sonolência e erupções cutâneas, que regridem com a suspensão do tratamento. Uma vez que este medicamento não está disponível em apresentação parenteral, há dificuldade de sua utilização em situações clínicas graves. Nos casos de hiperinfecção e na doença disseminada o tratamento deve ser mantido por dez ou mais dias. Em pacientes com AIDS preconiza-se a repetição da terapêutica por dois ou três dias, mensalmente.

Cambendazol

Atua sobre fêmeas partenogenéticas e sobre larvas. Apresentado sob as formas líquidas e comprimidos, sendo recomendada a dose única de 5mg/kg tanto para crianças como para adultos. A eficácia também é maior que 90%. São raros os efeitos colaterais; quando presentes, observam-se cólicas, náuseas, vômitos, diarréia e sonolência.

Albendazol

Atua sobre a fêmeas partenogenéticas e sobre larvas. Apresentado sob as formas líquidas e comprimidos; é recomendado tanto para crianças acima de 2 anos como para adultos na dose de 400mg/dia durante três dias consecutivos (com eficácia em torno de 50%), ou 800mg/dia durante três dias (com eficácia de 90%). Não deve ser administrado nas formas disseminadas. Os efeitos colaterais observados são: cefaléia, tonturas e desconforto gastrointestinal.

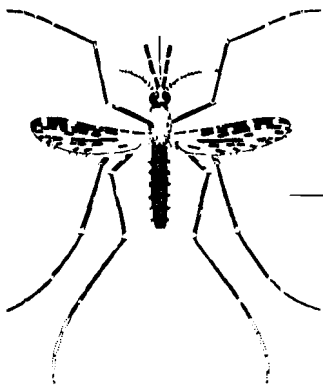
Ivermectina

Droga inicialmente de uso veterinário, recentemente também foi registrada para uso em humanos, e compõe a lista de drogas essenciais ao tratamento de *S. stercoralis*. Recomendada em dose única oral de 200µm/kg com eficácia acima de 80%. Nas formas graves e disseminadas da doença e em pacientes com AIDS, recomendam-se multidoses de 200 µm/kg nos dias 1, 2, 15 e 16 de tratamento. Os efeitos colaterais são leves, observando-se diarréia, anorexia e prurido.

A repetição do tratamento é indicada devido à possibilidade de reinfecção ou de algumas fêmeas ainda sobreviverem propiciando a eliminação de larvas.

Nos casos de auto-infecção interna, em que há constipação intestinal, é importante que o paciente receba, além da terapêutica específica, um laxativo para restabelecimento do funcionamento intestinal, com a finalidade de impedir a evolução das larvas rabditóides para filarióides pelo retardamento da eliminação do material fecal.

Nos indivíduos com a forma grave e principalmente naqueles com a forma disseminada da doença, recomenda-se, além do balanço hidroeletrolítico, o tratamento concomitante com antibióticos que atuem para bactérias gram-negativas, uma vez que a bacteremia está geralmente presente, decorrente do acompanhamento das enterobactérias na migração das larvas pelo organismo. Apesar das medidas adotadas, estas formas graves e complicadas geralmente evoluem para óbito.

Há dificuldade de estabelecer se a estrongiloidíase está ou não erradicada do hospedeiro humano, devido à capacidade de auto-infecção do parasito, a dificuldade de sua detecção, a utilização de doses terapêuticas inadequadas ou a interrupção do tratamento motivada muitas vezes pelos efeitos colaterais. Resultados negativos após o emprego de métodos adequados para pesquisa de larvas nas fezes realizados aos sete, 14 e 21 dias após a conclusão do tratamento específico podem auxiliar no controle de cura desta helmintíase. Uma vez que a falência do tratamento da estrongiloidíase pode ser um indicador da infecção pelo HTLV-1, recomenda-se que em todos os pacientes com estrongiloidíase intestinal, sem complicações, com controle de cura positivo, seja investigada a infecção pelo HTLV-1.

Enterobius vermicularis 33

David Pereira Neves

INTRODUÇÃO

A família Oxyuridae possui várias espécies de interesse veterinário (*Oxyuris equi, Heterakis gallinae* etc.) e uma — *Enterobius vermicularis* — que ocorre no ser humano. (Na literatura existe relato de uma outra espécie — *E. gregorii* — cuja tendência atual é considerá-la como forma jovem de *E. vermicularis*). Conforme mostraremos em seguida, o nome dessa espécie foi alterado várias vezes. Foi descrito pela primeira vez por Linneu, em 1758, como *Ascaris vermicularis*. Rudolphi, em 1803, criou o gênero *Oxyuris* e Lamarck, em 1816, passou a denominá-lo *Oxyuris vermicularis*. Leach, em 1853, reestudando esse helminto verificou que ele pertencia a um gênero distinto, denominando-o *Enterobius*. Dessa forma, segundo as regras internacionais de nomenclatura zoológica, o nome correto desse verme é: *E. vermicularis* (Linneu, 1758) Leach, 1853.

Em vista da denominação anterior, largamente difundida — *Oxyuris vermicularis* — esse helminto é popularmente conhecido como "oxiúros".

O gênero *Enterobius* apresenta sete espécies que são parasitos de vários macacos em diferentes regiões (Ásia, África, América), mas que não atingem o ser humano. A espécie que realmente nos interessa é o *E. vermicularis*, que possui distribuição geográfica mundial, mas tem incidência maior nas regiões de clima temperado. É muito comum em nosso meio, atingindo principalmente a faixa etária de 5 a 15 anos, apesar de ser encontrado em adultos também.

Interessantes estudos sobre a paleoparasitologia têm indicado através de exames de coprólitos (fezes petrificadas) que o *E. vermicularis* (e outros helmintos) parasitam o ser humano há milhares de anos. Nos EUA, foram encontrados ovos em coprólitos humanos datados de 10.000 anos; no Chile, foram vistos ovos de *E. vermicularis*, com datação de aproximadamente 1.000 anos a.C., onde vivia uma população sedentária, com atividades agropastoris e conhecimentos de metalurgia e tecelagem.

MORFOLOGIA

O *E. vermicularis* apresenta nítido dimorfismo sexual, entretanto, alguns caracteres são comuns aos dois sexos: cor branca, filiformes. Na extremidade anterior, lateralmente à boca, notam-se expansões vesiculosas muito típicas, chamadas "asas cefálicas". A boca é pequena, seguida de um esôfago também típico: é claviforme, terminando em um bulbo cardíaco. Os caracteres específicos de cada forma são os que se seguem:

Fêmea

Mede cerca de 1cm de comprimento, por 0,4mm de diâmetro. Cauda pontiaguda e longa. A vulva abre-se na porção média anterior, a qual é seguida por uma curta vagina que se comunica com dois úteros; cada ramo uterino se continua com o oviduto e ovário (Fig. 33.1).

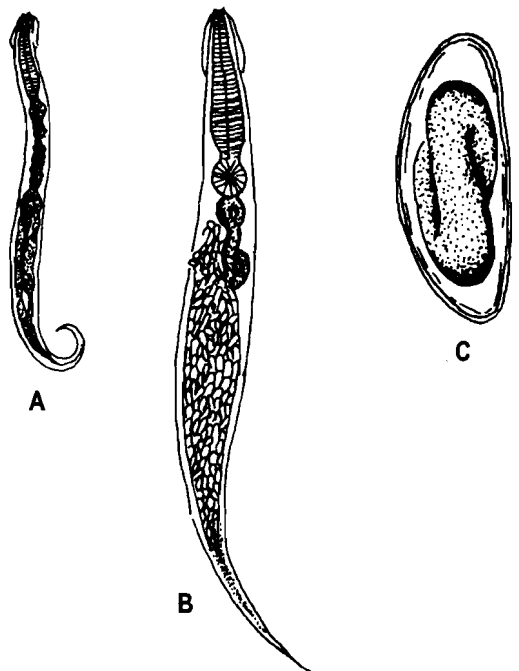



Fig. 33.1 — Enterobius vermicularis. *A) Macho; B) fêmea repleta de ovos; C) ovo característico.*

Macho

Mede cerca de 5mm de comprimento, por 0,2mm de diâmetro. Cauda fortemente recurvada em sentido ventral, com um espículo presente; apresenta um único testículo (Fig. 33.1).

Ovo

Mede cerca de 50µm de comprimento por 20µm de largura. Apresenta o aspecto grosseiro de um D, pois um dos lados é sensivelmente achatado e o outro é convexo. Possui membrana dupla, lisa e transparente. No momento em que sai da fêmea, já apresenta no seu interior uma larva (Fig. 33.1).

BIOLOGIA

Hábitat

Machos e fêmeas vivem no ceco e apêndice. As fêmeas, repletas de ovos (5 a 16 mil ovos), são encontradas na região perianal.

Em mulheres, às vezes pode-se encontrar esse parasito na vagina, útero e bexiga.

Ciclo Biológico

É do tipo monoxênico; após a cópula, os machos são eliminados com as fezes e morrem. As fêmeas, repletas de ovos, se desprendem do ceco e dirigem-se para o ânus (principalmente à noite). Alguns autores suspeitam que elas realizam oviposição na região perianal, mas a maioria afirma que a fêmea não é capaz de fazer postura dos ovos; os mesmos seriam eliminados por rompimento da fêmea, devido a algum traumatismo ou dissecamento. Como ela se assemelha a um "saco de ovos", com a cutícula extremamente distendida, parece que o rompimento da mesma se torna fácil.

Os ovos eliminados, já embrionados, se tornam infectantes em poucas horas e são ingeridos pelo hospedeiro. No intestino delgado, as larvas rabditóides eclodem e sofrem duas mudas no trajeto intestinal até o ceco. Aí chegando, transformam-se em vermes adultos. Um a dois meses depois as fêmeas são encontradas na região perianal. Não havendo reinfecção, o parasitismo extingue-se aí (Fig. 33.2).

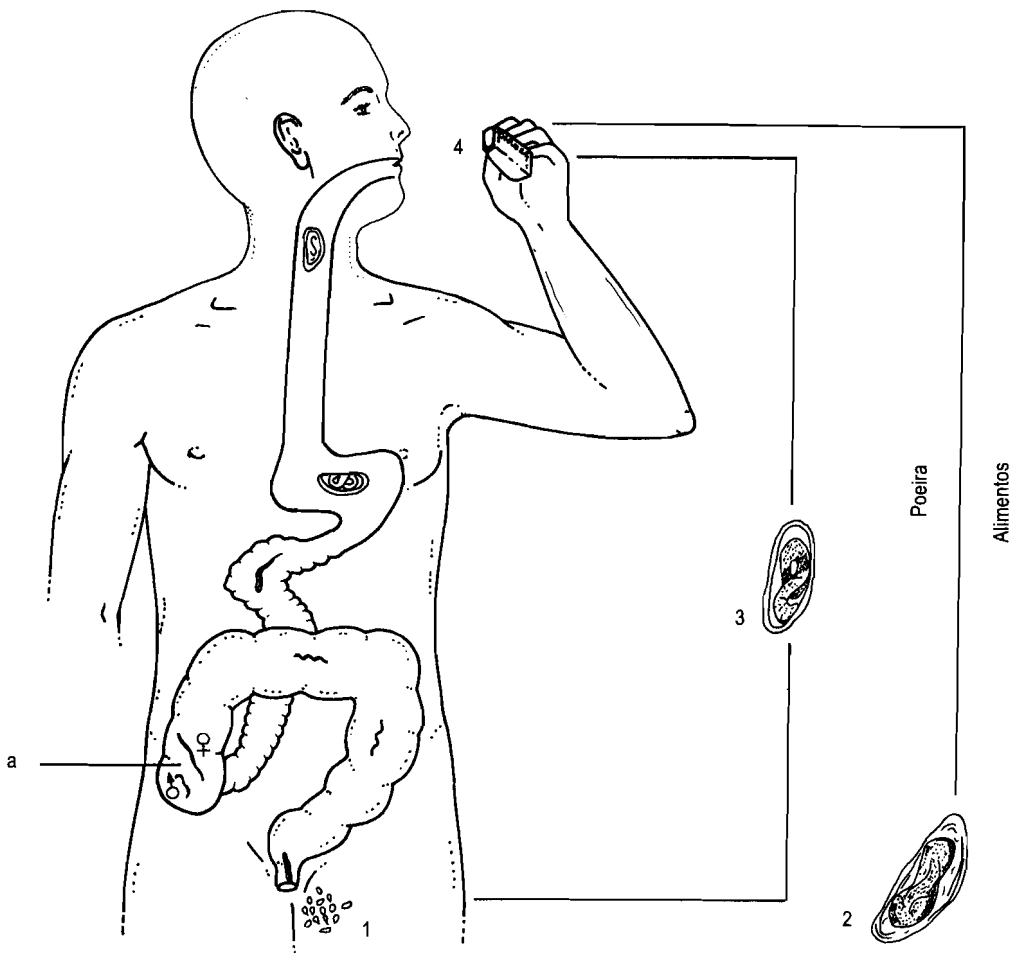



Fig. 33.2 — Ciclo do Enterobius vermicularis. *a) Machos e fêmeas no ceco. 1) Ovos depositados na região perianal; 2) ovos no meio exterior, contaminando alimentos; 3) ovos da região perianal levados à boca pelas mãos; 4) ingestão de ovos embrionados; eclosão de larvas no intestino delgado; migração de larvas até o ceco; vermes adultos. Cerca de 30 a 40 dias após a infecção, as fêmeas já estão repletas de ovos.*

TRANSMISSÃO

Os mecanismos de transmissão que podem ocorrer são:

- *heteroinfecção*: quando ovos presentes na poeira ou alimentos atingem novo hospedeiro (é também conhecida como primoinfecção);
- *indireta*: quando ovos presentes na poeira ou alimentos atingem o mesmo hospedeiro que os eliminou;
- *auto-infecção externa ou direta*: a criança (freqüentemente) ou o adulto (raramente) levam os ovos da região perianal à boca. É o principal mecanismo responsável pela cronicidade dessa verminose;
- *auto-infecção interna*: parece ser um processo raro no qual as larvas eclodiriam ainda dentro do reto e depois migrariam até o ceco, transformando-se em vermes adultos;
- *retroinfecção*: as larvas eclodem na região perianal (externamente), penetram pelo ânus e migram pelo intestino grosso chegando até o ceco, onde se transformam em vermes adultos.

PATOGENIA

Na maioria dos casos, o parasitismo passa despercebido pelo paciente. Este só nota que alberga o verme quando sente ligeiro prurido anal (à noite, principalmente) ou quando vê o verme (chamado popularmente de "lagartinha") nas fezes. Em infecções maiores, pode provocar enterite catarral por ação mecânica e irritativa. O ceco apresenta-se inflamado e, às vezes, o apêndice também é atingido.

A alteração mais intensa e mais freqüente é o prurido anal. A mucosa local mostra-se congesta, recoberta de muco contendo ovo e, às vezes, fêmeas inteiras. O ato de coçar a região anal pode lesar ainda mais o local, possibilitando infecção bacteriana secundária. O prurido ainda provoca perda de sono, nervosismo e, devido à proximidade dos órgãos genitais, pode levar à masturbação e erotismo, principalmente em meninas.

A presença de vermes nos órgãos genitais femininos pode levar à vaginite, metrite, salpingite e ovarite.

Fora do Brasil, alguns raros casos de granulomas por ovos de *E. vermicularis* já foram assinalados, sendo dois no fígado, um no rim e um na próstata. No primeiro, os vermes chegaram ao fígado perfurando a parede cecal e caindo no sistema porta, atingindo aquele órgão; nos dois últimos casos, o caminho foi pela uretra. A perfuração do íleo, pelo parasito, apesar de rara, tem sido relatada.

DIAGNÓSTICO

CLÍNICO

O prurido anal noturno e continuado pode levar a uma suspeita clínica de enterobiose.

LABORATORIAL

O exame de fezes não funciona para essa verminose intestinal. O melhor método é o da fita adesiva (transparente) ou método de Graham, que é descrito a seguir:

- corta-se um pedaço de 8 a 10cm de fita adesiva transparente;
- coloca-se a mesma com a parte adesiva para fora, sobre um tubo de ensaio ou dedo indicador (nesse último caso, é perigoso pela possível contaminação do executor do método);
- apõe-se várias vezes a fita na região perianal;
- coloca-se a fita (como se fosse uma lamínula) sobre uma lâmina de vidro;
- leva-se ao microscópio e examina-se com aumento de 10 e 40x.

Essa técnica deve ser feita ao amanhecer, antes de a pessoa banhar-se, e repetida em dias sucessivos, caso dê negativo. Caso a lâmina não possa ser examinada no mesmo dia, a mesma deverá ser conservada em geladeira, devidamente embalada em papel-alumínio.

EPIDEMIOLOGIA

Essa helmintose tem alta prevalência nas crianças em idade escolar. É de transmissão eminentemente doméstica ou de ambientes coletivos fechados (creches, asilos, enfermarias infantis etc.). Os fatores responsáveis por essas situações são:

- somente a espécie humana alberga o *E. vermicularis*;
- fêmeas eliminam grande quantidade de ovos na região perianal;
- os ovos em poucas horas se tornam infectantes, podendo atingir os hospedeiros por vários mecanismos (direto, indireto, retroinfecção);
- os ovos podem resistir até três semanas em ambiente domésticos, contaminando alimentos e "poeira";

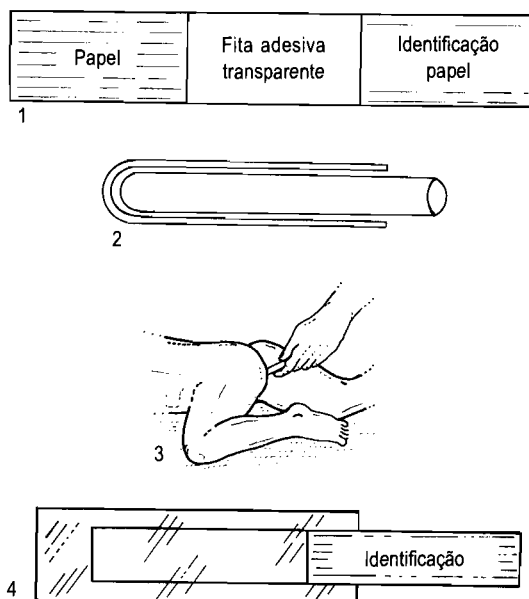



Fig. 33.3 — *Esquema do método de Graham ou da fita gomada para o diagnóstico do* E. vermicularis: *1 — preparar 4cm de fita adesiva transparente, colando uma tira de papel de 5cm (numa das extremidades colocar a identificação do paciente); 2 — colocar a fita adesiva (com a parte colante para fora) sobre um tubo de ensaio, firmando-se a fita pelas tiras de papel; 3 — apor o tubo com a fita na região perianal; preferencialmente pela manhã; 4 — aderir a fita adesiva sobre uma lâmina de vidro, comprimindo bem (para evitar muita bolha de ar) e levar ao microscópio para exame (caso não possa examinar no mesmo dia, a lâmina assim montada deve ser conservada em geladeira).*

- o hábito de, pela manhã, se sacudir roupas de cama ou de dormir pode disseminar os ovos no domicílio.

PROFILAXIA

Devido ao comportamento especial desse helminto, os métodos profiláticos recomendados, mais ou menos específicos, são os seguintes:

- a roupa de dormir e de cama usada pelo hospedeiro não deve ser "sacudida" pela manhã, e sim enrolada e lavada em água fervente, diariamente;
- tratamento de todas as pessoas parasitadas da família (ou outra coletividade) e repetir o medicamento duas ou três vezes, com intervalo de 20 dias, até que nenhuma pessoa se apresente parasitada;
- corte rente das unhas, aplicação de pomada mercurial na região perianal ao deitar-se, banho de chuveiro ao levantar-se e limpeza doméstica com aspirador de pós, são medidas complementares de utilidade.

TRATAMENTO

Os medicamentos mais utilizados são os mesmos empregados contra o *A. lumbricoides* (ver Cap. 29).

Pamoato de Pirantel (Combantrin, Piranver); o medicamento é apresentado sob a forma líquida e comprimidos; a dose indicada é de 10mg/kg em dose única, com eficácia de 80-100% de cura. Os efeitos colaterais são náuseas e vômitos, cefaléias, sonolência e erupção cutânea; contra-indicação: gravidez e disfunção hepática.

Albendazol (Zentel): o medicamento é apresentado sob a forma líquida (suspensão contendo 40mg/ml e comprimidos 200mg); a dose indicada para tratamento da enterobiose, em crianças acima de 2 anos, é de 100mg em dose única, com eficácia próxima a 100% de cura. Os efeitos colaterais são náuseas, vômitos, cefaléias, podendo ou não estar associados a desconforto gastrintestinais. Atualmente, tem sido utilizado como droga de escolha, na terapêutica de algumas helmintoses humanas. Entretanto, por ser um derivado benzilmidazólico, em estudos experimentais, foi comprovada sua ação teratogênica e embriotóxica. Não deve ser administrada durante a gravidez.

Ivermectina (Revectina): o medicamento é apresentado sob a forma de comprimidos de 6mg; a dose indicada é de 200µg/k em dose única, para pacientes com mais de 15kg de peso corporal, com eficácia acima de 85% de cura; entretanto, há uma tendência de se utilizar o fármaco em dois dias consecutivos, aumentando assim o porcentual de cura. Como é uma nova formulação para uso humano, os efeitos coletarais ainda são pouco conhecidos, mas existem relatos de náuseas, vômitos, cefaléias, pruridos, tonturas e astenia, podendo o paciente apresentá-los concomitantemente. Deve-se ressaltar que a ivermectina, por atuar primariamente em receptores GABAérgicos, é contra-indicada em pacientes com alterações do SNC (principalmente meningite que afeta a barreira hematoencefálica), durante a gravidez e amamentação.

Nota: Syphacia obvelata (Rudolphi, 1802): é um pequeno Oxyuroidea de camundongos e ratos, muito freqüente entre nós. O macho mede 1,3mm e a fêmea cerca de 4,5mm. Tem uma morfologia geral e o ciclo semelhante ao *Enterobius vermicularis*. É um helminto cosmopolita, tendo sido encontrado parasitando o ser humano em várias partes do mundo. Em geral não é patogênico, sendo eliminado espontaneamente nas fezes, quando então é percebida a sua presença no ser humano.

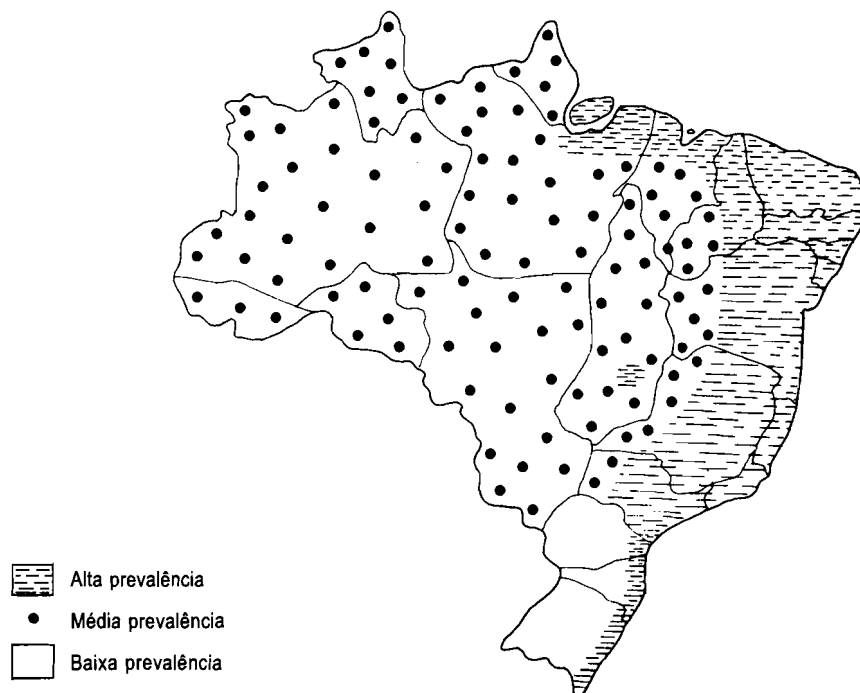
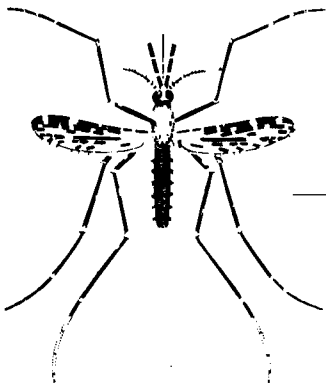



Fig. 33.4 — *Distribuição geográfica do* Enterobius vermicularis *(Fonte: SUCAM, 1975).*

Trichuris trichiura e Outros Trichuridas 34

Deborah Aparecida Negrão-Corrêa

INTRODUÇÃO

Entre os nematódeos pertencentes à ordem Trichurida, três gêneros apresentam grande importância médica e veterinária: *Trichuris*, *Trichinella* e *Capillaria*. Estes nematódeos, como outras ordens da classe Adenophorea (=Aphasmida, =Enoplea), não apresentam órgãos sensoriais denominados fasmídes, além da ausência de canais laterais do sistema excretor. Na superfície ventral da região esofagiana de Trichurida pode-se observar uma série de glândulas unicelulares com pequenos poros denominada camada bacilar, que, provavelmente, estão relacionadas com a regulação osmótica destes vermes. Nos representantes da ordem Trichurida, a abertura bucal, localizada na extremidade anterior do parasito, é desprovida de lábios e a cápsula bucal é muito reduzida ou ausente. O esôfago constitui um tubo delgado, com musculatura pouco desenvolvida, e na porção posterior é marginado por uma coluna de células glandulares denominadas esticócitos.

TRICHURIS TRICHIURA

A infecção de *T. trichiura* tem distribuição cosmopolita, sendo estimado cerca de 1 bilhão de pessoas infectadas no mundo, das quais, aproximadamente 350 milhões apresentam idade inferior a 15 anos e, geralmente, estão expostas a infecções com alta carga parasitária, apresentando os quadros mais graves desta helmintose. Apesar de amplamente distribuída, a tricuríase é mais prevalente em regiões de clima quente e úmido e condições sanitárias precárias, que favorecem a contaminação ambiental e a sobrevivência dos ovos do parasito. Os vermes adultos apresentam uma forma típica semelhante a um chicote (*whipworms*, como são conhecidos na língua inglesa). Esta aparência é conseqüência do afilamento da região esofagiana, que compreende cerca de 2/3 do comprimento total do corpo, e do alargamento posterior, na região do intestino e órgãos genitais. Portanto, a denominação do gênero *Trichuris* (cauda em forma de cabelo), proposta por Roederer, em 1761, morfologicamente representa um engano. Em 1782, Goeze propõe a designação de *Trichocephalos* (cabeça em forma de cabelo) para o gênero, e Schrank, em 1788, corrige para *Trichocephalus*, que apesar de morfologicamente correto e amplamente utilizado por laboratórios de análises clínicas, não foi aprovado pelo Comitê de Nomenclatura da Sociedade Americana de Parasitologia.

Dados arqueológicos sugerem que a associação *Trichuris* — Humanos é bastante antiga, tendo o parasito, provavelmente, se adaptado ao parasitismo ainda no ancestral primata. Relatos da presença de ovos no solo, em coprólitos ou no intestino de múmias sugerem que a tricuríase era endêmica por toda a Eurásia, mesmo em regiões de clima temperado. O fato de atualmente se observar uma alta prevalência desta parasitose somente em regiões tropicais e subtropicais é, provavelmente, conseqüência da melhoria das condições sanitárias das populações humanas residentes em regiões temperadas. Na América, ovos de *Trichuris* foram identificados no intestino de um menino inca da região do Chile, que viveu no ano 500, indicando que a infecção por *T. trichiura* na população da América do Sul se estabeleceu antes da chegada dos colonizadores europeus.

Apesar de humanos serem o principal hospedeiro de *T. trichiura* e o único relevante para a transmissão desta infecção, existem relatos da infecção de porcos e macacos com esta espécie de *Trichuris*. Por outro lado, também existem alguns relatos de diarréia em crianças da Índia causada pela infecção por *T. vulpis*, espécie de tricurídeo que utiliza canídeos como hospedeiro.

MORFOLOGIA

Adultos: *T. trichiura* medem de 3 a 5cm de comprimento, sendo os machos menores que as fêmeas. A boca, localizada na extremidade anterior, é uma abertura simples e sem lábios, seguida por um esôfago bastante longo e delgado, que ocupa aproximadamente 2/3 do comprimento total do verme (Figs 34.1 e 34.2A). Na porção final, o esôfago apresenta-se como um tubo de parede delgada, circundado por uma camada unicelular de grandes esticócitos (Fig 34.2C). A parte posterior do corpo de *T. trichiura,* cerca de 1/3 do comprimento total, compreende a porção alargada, onde se localiza o sistema reprodutor simples e o intestino que termina

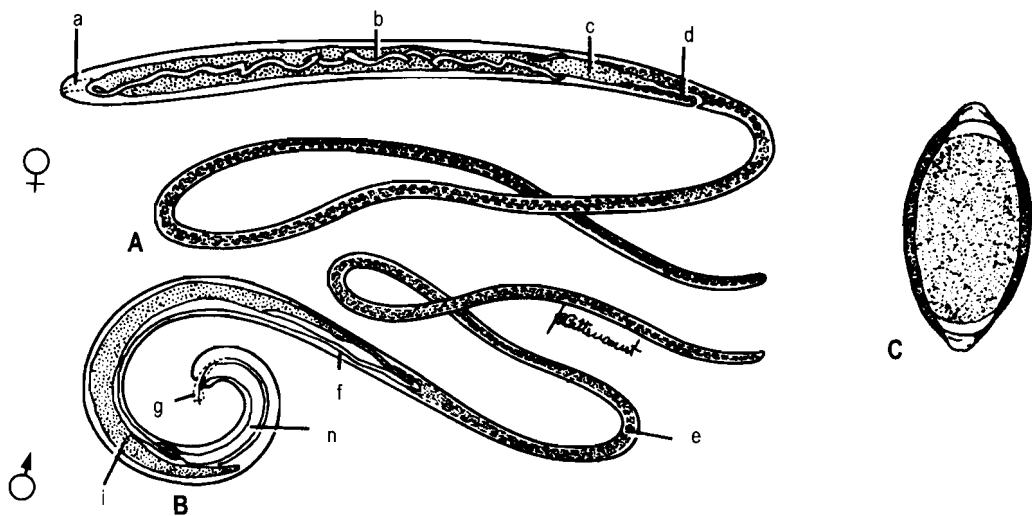



Fig. 34.1 – Trichuris trichiura; *A – fêmea; B – macho; C – ovo; a – ânus; b – útero; c – ovário; d – vagina; e – faringe filiforme; f – canal deferente; g – espículo; h – cloaca; i – testículo (adaptado de Rey, 1973).*

no ânus, localizado próximo à extremidade da cauda. Os vermes adultos são dióicos e com dimorfismo sexual. O macho é menor, possui testículo único seguido por canal deferente, canal ejaculador que termina com um espículo. A extremidade posterior é fortemente curvada ventralmente, apresentando o espículo protegido por uma bainha, recoberta por pequenos espinhos (Fig. 34.1). Na fêmea pode-se observar ovário e útero únicos, que se abrem na vulva, localizada na proximidade da junção entre esôfago e intestino (Fig. 34.3).

Ovos: Medem de 50-55µm de comprimento por 22µm de largura, apresentam um formato elíptico característico com poros salientes e transparentes em ambas extremidades, preenchidos por material lipídico (Fig. 34.2B). A casca do ovo de *Trichuris* é formada por três camadas distintas, uma camada lipídica externa, uma camada quitinosa intermediária e uma camada vitelínica interna, que favorece a resistência destes ovos à fatores ambientais.

Biologia

Hábitat

Os adultos de *T. trichiura* são parasitos de intestino grosso de humanos, e em infecções leves ou moderadas, estes vermes habitam principalmente o ceco e cólon ascendente do hospedeiro. Nas infecções intensas ocupam também cólon distal, reto e porção distal do íleo. *T. trichiura* é considerado por muitos autores um parasito tissular, pois toda a região esofagiana do parasito penetra na camada epitelial da mucosa intestinal do hospedeiro, onde se alimenta principalmente de restos dos enterócitos lisados pela ação de enzimas proteolíticas secretadas pelas glândulas esofagianas do parasito (esticócitos). Alguns autores demonstram a presença de sangue no esôfago de vermes adultos, sugerindo a utilização de sangue do hospedeiro como fonte alimentar. A porção posterior de *T. trichiura* permanece exposta no lúmen intestinal, facilitando a reprodução e a eliminação dos ovos.

Ciclo Biológico

É do tipo monoxeno; fêmeas e machos que habitam o intestino grosso se reproduzem sexuadamente e os ovos são eliminados para o meio externo com as fezes. Diferentes estudos relatam que a relação de vermes fêmeas para cada macho é próxima de 1 (1,01-1,28). A sobrevivência dos vermes adultos no homem é estimada em cerca de três a quatro anos, cm base no período de eliminação da infecção de populações que migram de uma área endêmica para outra área sem transmissão. Entretanto, esses dados podem representar uma estimativa de sobrevida exagerada, uma vez que considera a sobrevivência máxima do parasito. Estimativas indiretas, com base na intensidade da infecção em diferentes faixas etárias da população de áreas endêmicas, indicam uma sobrevida de um a dois anos para os vermes adultos de *T. trichiura.*

A fêmea fecundada elimina de 3.000 a 20.000 ovos por dia, sugerindo uma reposição diária de 5% a 30% dos cerca de 60.000 ovos encontrados no útero. O embrião contido no ovo recém-eliminado se desenvolve no ambiente para se tornar infectante. O período de desenvolvimento do ovo depende das condições ambientais; à temperatura de 25°C, o processo de embriogênese ocorre em cerca de 21 dias, enquanto à 34°C a embriogênese ocorre em 13 dias. Em temperaturas abaixo de 20°C este processo pode ser bastante retardado; por exemplo, *T. suis*, parasito de suínos, cujos ovos embrionam em cerca de 37 dias a 25°C, levam de 434 a 630 dias para completar sua embriogênese no sudeste da Inglaterra, onde a temperatura do solo varia de 4 a 20°C. Temperaturas muito elevadas (acima de 52°C) ou muito baixas (– 9 °C) não permitem o desenvolvimento dos ovos de *T. trichiura*, apesar de não necessariamente matar o embrião. Da mesma maneira que *Ascaris lumbricoides,* os ovos de *T. trichiura* são muito sensíveis a dessecação, não sobrevivendo por mais de 15 dias quando a umidade relativa é menor que 77%. Entretanto, em condições ambientais favoráveis, os ovos de *T. trichiura* contendo as larvas infectantes podem permanecer viáveis por longo período de tempo. Em um

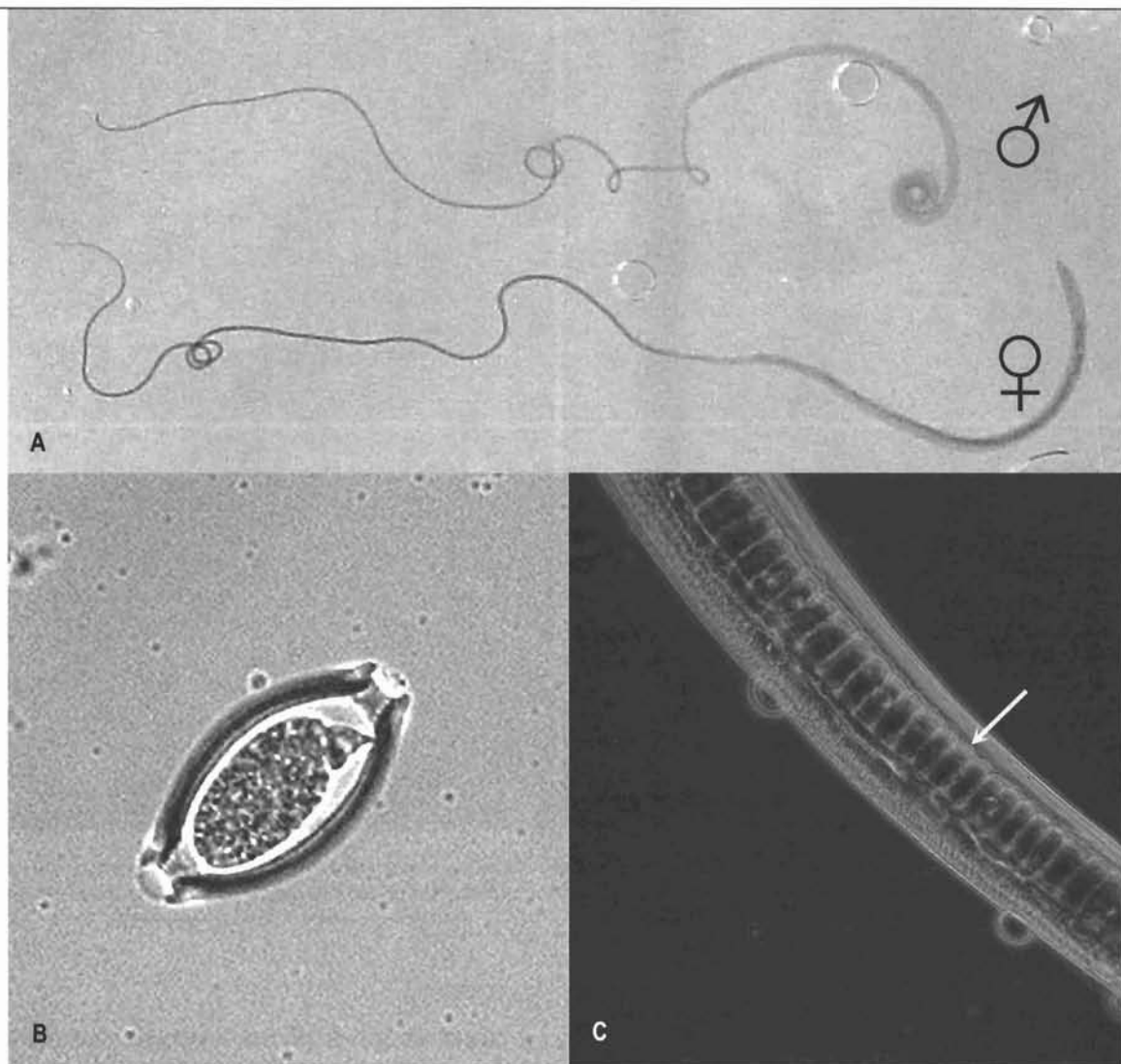



Fig. 34.2 – *Características gerais de* Trichuris*: A) vermes adultos (macho e fêmea); B) ovo de* T. trichiura*; C) porção anterior do verme adulto, na região do esôfago, evidenciando células glandulares denominadas "esticócitos" (seta). Fotos da autora.*

estudo realizado com solo recolhido da área do pátio de um hospital psiquiátrico da Inglaterra, foi demonstrado que após 12 meses, sem nova contaminação, cerca de 50% dos ovos de *T. trichiura* permaneciam viáveis (Fig. 34.2).

Os ovos infectantes podem contaminar alimentos sólidos e líquidos, podendo, assim, serem ingeridos pelo homem. As larvas de *T. trichiura* eclodem através de um dos poros presentes nas extremidades do ovo, no intestino delgado do hospedeiro. Estudos *in vitro* indicam que o processo de eclosão das larvas do parasito é estimulado pela exposição seqüencial dos ovos aos componentes do suco gástrico e do suco pancreático.

O desenvolvimento das larvas de *Trichuris* em humanos nos primeiros dias após a eclosão ainda é bastante controverso. A maioria dos autores relata que as larvas inicialmente penetram no epitélio da mucosa intestinal na região duodenal, pela base das criptas de Lieberkühn, permanecendo nesta localidade por cinco a dez dias, e posteriormente estas larvas ganham a luz intestinal e migram para região cecal onde completam seu desenvolvimento. A permanência das larvas no duodeno do hospedeiro foi inicialmente descrita em infecção experimental de *T. vulpis* em cães, utilizando-se uma grande quantidade de ovos para a infecção dos animais; portanto, alguns autores discutem a relevância fisiologia da presença das larvas no duodeno e sua existência em infecções humanas. Estudos histológicos revelam que as larvas de *Trichuris* sp. podem penetrar na mucosa em várias regiões do intestino, mas esta penetração ocorre principalmente no intestino grosso, e não foram encontradas evidências de que as larvas que penetram no duodeno completam seu desenvolvimento, ou mesmo que ocorra uma posterior migração das larvas do duodeno para o intestino grosso. Na região do ceco, as larvas migram por dentro das células epiteliais, em direção do lúmen intestinal, formando túneis sinuosos na superfície epitelial da mucosa. Durante este período as larvas se desenvolvem em vermes adultos, passando pelos quatro estágios larvais típicos do desenvolvimento dos nematódeos; ocorre a diferenciação dos esticócitos na região esofagiana, e do órgão genital na porção posterior para a junção

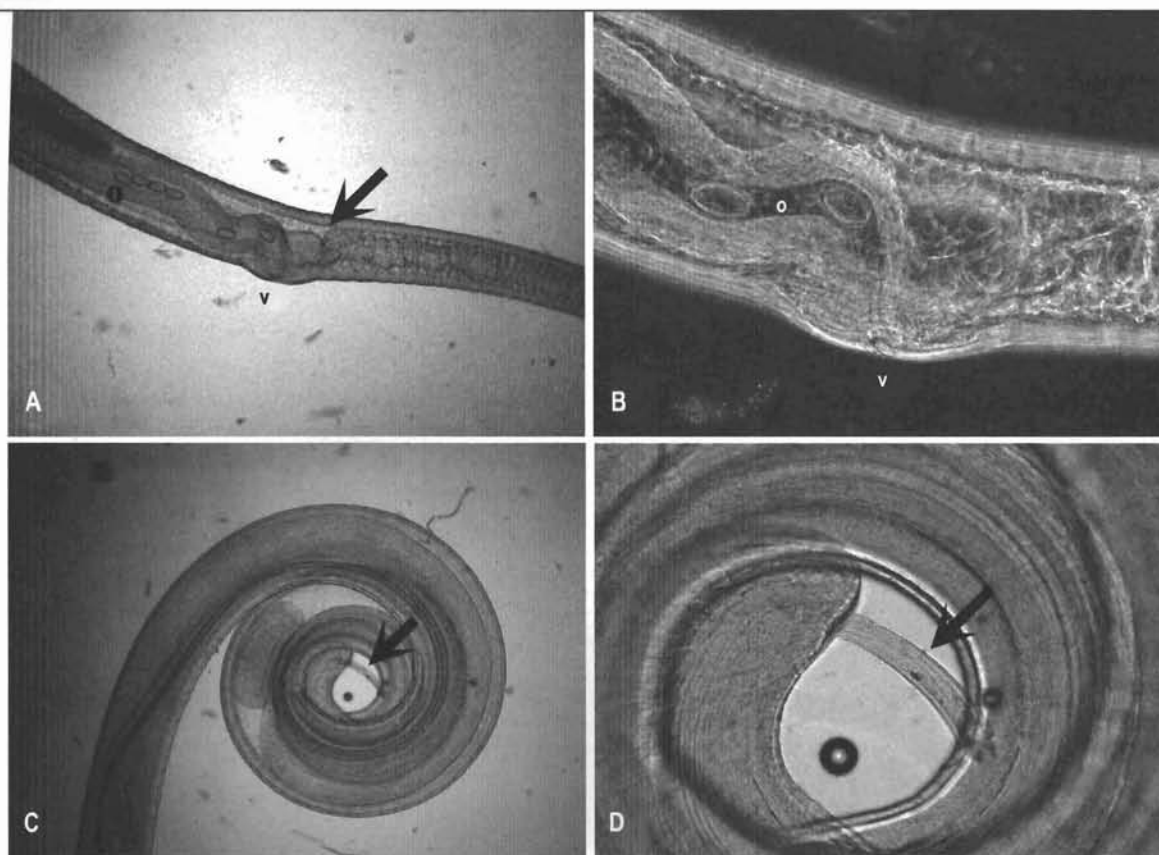



Fig. 34.3 — *A e B — Fêmea de* Trichuris *sp. mostrando o oviduto (o) contendo ovos e a abertura da vulva (v) próxima da separação do esôfago com intestino (seta); C e D — Porção posterior do macho de* Trichuris *sp., mostrando o espéculo envolto em uma bainha com espinhos (seta). Fotos da autora.*

do esôfago com o intestino. O crescimento e desenvolvimento dos vermes levam ao rompimento das células epiteliais e à exposição da porção posterior do corpo de *T. trichiura* à luz intestinal do hospedeiro.

Apenas uma pequena parte (5-22 %) dos ovos infectantes de *T. trichiura* ingeridos completa o desenvolvimento até vermes adultos. Estima-se que o período pré-patente da tricuríase no homem, tempo entre a infecção até a eliminação dos ovos pelas fezes do hospedeiro, é de aproximadamente 60-90 dias.

Transmissão

Os ovos de *T. trichiura* eliminados com as fezes do hospedeiro infectado contaminam o ambiente, em locais sem saneamento básico. Como os ovos são extremamente resistentes às condições ambientais, podem ser disseminados pelo vento ou pela água e contaminar os alimentos sólidos ou líquidos, sendo, então, ingeridos pelo hospedeiro. Ovos de *T. trichiura* também podem ser disseminados por mosca doméstica, que transportam os ovos na superfície externa do corpo, do local onde as fezes foram depositadas até o alimento. Em algumas áreas de alta prevalência de tricuríase tem sido demonstrada que a prática de geofagia é muito freqüente, principalmente entre crianças e mulheres grávidas, sendo esta uma importante fonte de infecção, especialmente em algumas regiões da África, Índia e América Latina.

Patogenia

Apesar do grande número de pessoas infectadas por *T. trichiura*, a tricuríase não tem sido tratada com a devida atenção pelas autoridades de saúde pública das regiões de alta prevalência da infecção. Provavelmente, o descaso seja devido à grande proporção de casos assintomáticos da doença e da falta de informações quanto a real conseqüência da infecção crônica, especialmente em crianças.

A gravidade da tricuríase depende da carga parasitária, mas também tem importante influência de fatores, como idade do hospedeiro, estado nutricional e a distribuição dos vermes adultos no intestino. Com relação à carga parasitária, a Organização Mundial de Saúde recomenda que os programas de controle de helmintos considerem como infecções leves, os pacientes cujo exame de fezes revela número menor de 1.000 ovos/g fezes, infecções moderadas as que os pacientes eliminam entre 1.000 e 9.999 ovos/ g fezes, e infecções graves quando um número superior a 10.000 ovos/ g fezes é quantificado nas fezes dos pacientes. Em geral, observa-se uma correlação positiva entre intensidade de infecção e gravidade da sintomatologia, portanto, a maioria dos pacientes com infecções leves é assintomática ou apresenta sintomatologia intestinal discreta, enquanto os pacientes com infecção moderada apresentam graus variados de sintomas, como dores de cabeça, dor epigástrica e no baixo abdômen, diarréia, náusea e vômitos. A síndrome disentérica crônica é, em geral, relatada em crianças com infecções intensas, e nestes casos pode-se observar uma

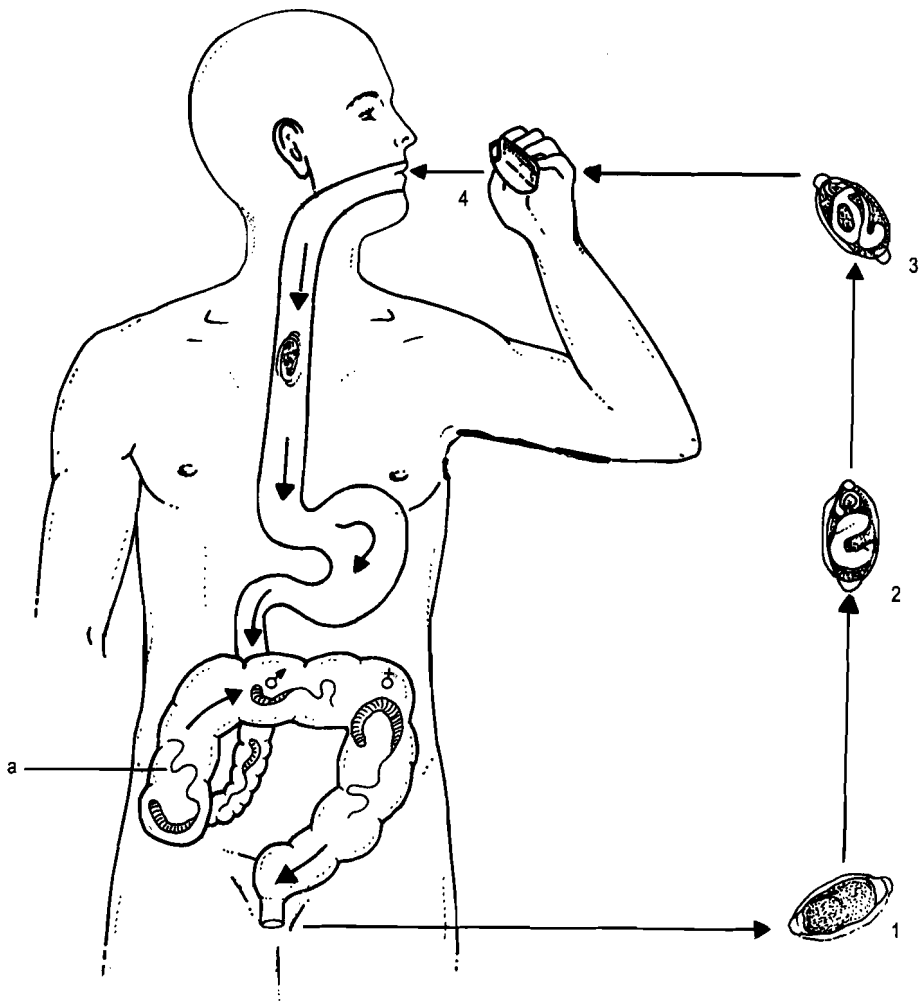



Fig. 34.4 – *Ciclo do* Trichuris trichiura. *A) Machos e fêmeas no ceco. 1) Eliminação de ovos nas fezes; 2) ovos tornando-se embrionados; 3) ovo infectante contaminando alimentos: ovo segue esôfago e atinge estômago, onde é semidigerido; larva eclode no duodeno e migra para o ceco; durante a migração, sofre quatro mudas; cerca de um mês após a infecção, as fêmeas inicam a postura.*

diarréia intermitente com presença abundante de muco e, algumas vezes, sangue, dor abdominal com tenesmo, anemia, desnutrição grave caracterizada por peso e altura abaixo do nível aceitável para a idade e, algumas vezes, prolapso retal. É importante relembrar que, além da intensidade da infecção, a idade do hospedeiro e o estado nutricional também influenciam o desenvolvimento da sintomatologia, com relatos na literatura de crianças desnutridas com sintomatologia grave sem necessariamente ter uma infecção intensa (ou seja, estar eliminando mais de 10.000 ovos/g fezes) ou de adultos bem nutridos com infecção intensa, mas sem sintomatologia correspondente.

Para entender a sintomatologia associada à tricuríase é necessário ressaltar as alterações imunopatológicas induzidas por esses parasitos.

Como não existe migração sistêmica das larvas de *T. trichiura*, as lesões provocadas pelo verme estão confinadas ao intestino. As alterações histopatológicas, induzidas pela presença do verme na mucosa intestinal, apresentam-se restritas ao epitélio e lâmina própria, na proximidade do verme, podendo ser observado um aumento na produção de muco pela mucosa intestinal, áreas de descamação da camada epitelial e infiltração de células mononucleares na lâmina própria. Eosinófilos são também encontrados associados à região dos esticossomos (conjunto de células glandulares da região esofagiana) dos vermes. Portanto, infecções com pequena quantidade de vermes adultos (infecções leves ou mesmo na maioria das infecções moderadas), que compreendem a grande maioria dos casos, os vermes encontram-se restritos à região do ceco e cólon ascendente, conseqüentemente a inflamação se apresenta discreta e localizada, não interferindo significativamente nos processos fisiológicos do hospedeiro e, portanto, não produzindo sintomatologia expressiva.

Entretanto, em infecções intensas e crônicas, o parasito se distribui por todo o intestino grosso, atingindo também a porção distal do íleo e reto. Desta maneira, os sintomas relatados estão associados a distúrbios locais, como dor abdominal, disenteria, sangramento e prolapso retal, bem como alterações sistêmicas, como perda do apetite, vômito, eosinofilia, anemia, desnutrição, retardamento no desenvolvimento físico e comprometimento cognitivo. As alterações

Fig. 34.5 – *Prolapso retal provocado por alta infecção do* Trichuris trichiura; *lesão relativamente freqüente no norte do país (segundo Beck, J.W. & Davis, J.E. Medical Parasitology, 1981).*

locais estão, provavelmente, associadas ao aumento da extensão e da intensidade da reação inflamatória intestinal, com relatos de ulcerações e sangramentos na mucosa. O processo inflamatório pode ser particularmente intenso quando os vermes atingem o reto, sendo observados edema e intenso sangramento da mucosa retal, que provavelmente é responsável por iniciar o reflexo de defecação, mesmo na ausência de fezes no reto. O esforço continuado de defecação associado a possíveis alterações nas terminações nervosas locais, gerando aumento do peristaltismo, pode resultar em prolapso retal. O prolapso retal devido à tricuríase é relatado com maior freqüência em crianças da Região Norte (Fig. 34.5), onde o clima quente e úmido e as precárias condições sanitárias favorecem o estabelecimento de infecções intensas. Como não ocorre comprometimento da musculatura pélvica, o prolapso retal produzido na tricuríase é reversível após a eliminação dos vermes e resolução da reação inflamatória local.

A indução das alterações sistêmicas, como anemia, desnutrição e retardamento do crescimento, observadas em pacientes com tricuríase grave ainda é assunto de grande discussão. Embora muitos autores tenham demonstrado que os vermes adultos podem ingerir sangue do hospedeiro, estima-se que o volume de sangue perdido por este mecanismo é bem pequeno, ao contrário do que ocorre para ancilostomíase, dificilmente justificando os casos de anemia. Por outro lado, a presença de sangue nas fezes detectado em alguns pacientes com tricuríase grave, pode produzir perdas significativas de sangue que justificam o quadro de anemia, embora isto não aconteça em todos os pacientes com infecção grave. A relação entre tricuríase e desnutrição também é difícil de ser estabelecida, pois as infecções intensas em geral ocorrem em populações pobres sujeitas à deficiência nutricional que independem da helmintíase. Apesar desta dificuldade, alguns trabalhos demonstram que crianças com tricuríase grave (síndrome disentérica crônica) apresentam uma melhora significativa nos índices nutricionais, estimados pela relação peso e altura por idade, após o uso de tratamento anti-helmíntico. Esta melhora no estado nutricional é observada, sem que ocorram alterações em outros parâmetros socioeconômicos a que esta população esta sujeita, sugerindo a participação direta de *T. trichiura* no desenvolvimento do quadro de desnutrição.

Apesar de modelos experimentais, como a infecção de *T. muris* em camundongos, mostrarem uma intensa resposta inflamatória resultante em infecções crônicas com um grande número de vermes, em crianças com tricuríase grave, a análise histopatológica de biopsia do ceco nem sempre revela um processo inflamatório compatível com a gravidade da doença. Por esta razão, trabalhos recentes têm procurado outras alterações, locais e sistêmicas, além da intensidade da resposta inflamatória, que poderiam participar da patogenia da tricuríase. Um detalhamento do estudo histopatológico do intestino de crianças com parasitismo intenso demonstrou que, apesar do número total de macrófagos presentes na lâmina própria do intestino de crianças com tricuríase grave ser semelhante ao número observado em crianças-controle, a quantidade de células contendo TNF-α (*tumor necrose factor alpha*) é muito maior nas crianças com tricuríase, e estas também apresentam níveis significativamente elevados de TNF-α no soro. Níveis elevados de TNF-α são responsáveis pela falta de apetite observada com freqüência nas pessoas com infecção intensa, que podem levar a um quadro de caquexia. A influência da infecção por *Trichuris* no consumo de alimentos foi experimentalmente demonstrada em porcos infectados por *T. suis*, que ingerem uma quantidade significativamente menor de alimentos e apresentam um menor ganho de peso. Além dos elevados níveis de TNF-a, crianças com tricuríase grave também apresentam redução dos níveis séricos do hormônio IGF-1 (*insulina-like growth factor*) e da síntese de colágeno, que pode ser parcialmente responsável pelos casos de baixa estatura observado nestas crianças.

Pacientes com tricuríase grave também apresentam um aumento significativo na permeabilidade intestinal, que só foi recuperada após o tratamento com mebendazol. Alguns autores sugerem que a alteração de permeabilidade intestinal, importante elemento no desenvolvimento do quadro disentérico, pode ser conseqüência da produção de IgE e desgranulação de mastócitos que geralmente é observada na mucosa de pacientes com tricuríase crônica.

Desta maneira, a diminuição do consumo de nutrientes, devido à falta de apetite induzida pelo aumento de TNF-α, e o aumento das perdas alimentares, conseqüência da disenteria e vômitos, bem como do prejuízo na absorção de alguns alimentos, como sais minerais, especialmente zinco e ferro, podem ser fatores essenciais ao aparecimento das alterações sistêmicas, como anemia, desnutrição e comprometimento no desenvolvimento físico e cognitivo.

Estudos realizados em áreas submetidas à quimioterapia em massa mostram que a redução da prevalência de

tricuríase após uma única dose de anti-helmíntico não é muito relevante; entretanto, a intensidade da infecção reduz-se drasticamente, diminuindo a morbidade associada a esta helmintose. Desta maneira, o tratamento da tricuríase grave realizado em crianças, especialmente com idade inferior a 10 anos, resulta em melhora da anemia e da desnutrição. As crianças tratadas apresentam um aumento significativo de peso e altura com relação às que receberam placebo, e este crescimento é mais expressivo em crianças mais jovens (abaixo de 10 anos) e acontece mais rapidamente quando as crianças apresentam infecção leve e moderada, enquanto as crianças com infecções intensas demoram mais tempo, após o tratamento anti-helmíntico, para retomar o crescimento. A melhora no padrão cognitivo de crianças com tricuríase grave e submetidas ao tratamento anti-helmíntico ainda é bastante discutida e difícil de ser avaliada, pois alguns estudos não revelam diferenças significativas, sugerindo que os prejuízos produzidos pela infecção seriam irreversíveis; entretanto, outros mostram alguma melhoria em alguns testes cognitivos, mas não todos, realizados pelas crianças após o tratamento.

Finalmente, existem relatos de infecções muito intensas resultarem na obstrução do cólon e perfuração intestinal; entretanto, estes casos são extremamente raros.

Diagnóstico

Clínico

O quadro clínico associado à tricuríase não é específico, portanto deve ser confirmado com o diagnóstico laboratorial.

Laboratorial

O diagnóstico específico da tricuríase é geralmente realizado pela demonstração dos ovos do parasito nas fezes. Conforme foi discutido, ovos *de T. trichiura* apresentam morfologia bastante característica (Fig. 34.2B) e são produzidos e eliminados nas fezes do hospedeiro em quantidades relativamente elevadas, facilitando o diagnóstico parasitológico pelos métodos de exame de fezes de rotina. Para estudos epidemiológicos em áreas endêmicas, o método mais utilizado para o diagnóstico é o método de Kato–Katz, que permite uma avaliação qualitativa e quantitativa da infecção Recentemente, tem sido relatada na literatura a possibilidade de visualizar vermes adultos de *T. trichiura* em exames de colonoscopia ou anoscopia.

Tratamento

T. trichiura tem se mostrado menos susceptível à ação de anti-helmínticos que *A. lumbricoides*, provavelmente devido a sua localização no intestino grosso e reto que dificulta o acesso da medicação. Benzoilmidazóis, como albendazol e mebendazol, são as drogas mais eficientes no tratamento da tricuríase humana. Dados epidemiológicos indicam que estes medicamentos são igualmente eficientes na expulsão do parasito. Para o tratamento de pacientes sintomáticos, em geral recomenda-se o uso de mebendazol 100mg, duas vezes ao dia por três dias consecutivos ou albendazol, 400mg em dose única.

Horton (2000) mostra que os efeitos colaterais associados ao uso de albendazol são pouco freqüentes, ocorrendo em cerca de 1% dos casos, além disto, a maioria dos efeitos colaterais relatados, como tonturas, dores abdominais, vômitos, náuseas, também são freqüentes na população infectada. Por outro lado, a eficácia do albendazol na cura dos pacientes com tricuríase foi muito baixa, comparada com outros helmintos. De um total de 4.301 pacientes avaliados, nos 57 estudos que foram revistos pelo autor, somente 47,7% ficaram livres da infecção. A porcentagem de cura foi ainda menor (27,9%) quando somente crianças (5-15 anos) foram avaliadas. Entretanto, a redução no número de ovos do parasito eliminados nas fezes dos pacientes não-curados foi de 75,4%. Estudos epidemiológicos em área de alta prevalência de tricuríase têm indicado que esta redução na intensidade da infecção produz uma significante melhoria na sintomatologia associada às infecções intensas, justificando o uso de quimioterapia em massa para tratamento de crianças que vivem em áreas de alta prevalência.

Mais recentemente foi testada a eficácia de dietilcarbamazina (6mg/kg de peso corpóreo), albendazole (400mg) ou de ivermectina 200mg/kg), isoladamente ou em combinações, para o controle de *Ascaris* e *Trichuris* em crianças. Os estudos demonstraram que a associação de albendazol com ivermectina foi mais eficaz na cura dos pacientes infectados por *T. trichiura* (65,1%) que cada droga isoladamente (31,5 e 35,1% para albendazol e ivermectina, respectivamente). A combinação dessas drogas também foi mais eficiente na redução da intensidade da infecção nos pacientes não curados.

Epidemiologia

Em 1947, foi publicada a primeira estimativa da prevalência mundial de infecções humanas por helmintos. Nessa época, estimou-se que cerca de 355 milhões de pessoas (16% da população) estariam infectadas por *T. trichiura*. Várias estimativas da prevalência de nematódeos intestinais em humanos têm sido publicadas nos últimos anos. A mais recente revisão publicada por Crompton (1999) estima que 1 bilhão e 49 milhões de pessoas estão infectadas por *T. trichiura*, que corresponde a cerca de 17% da população mundial. Estes dados confirmam que nos últimos 50 anos, apesar dos avanços científicos no conhecimento da associação parasito-hospedeiro e no desenvolvimento de drogas anti-helmínticas mais eficazes, a prevalência da infecção por este nematódeo intestinal não foi alterada. Na realidade, houve mudanças regionais significativas, principalmente em países ou regiões desenvolvidos que investiram em saneamento básico e educação. A infecção por nematódeos intestinais como *T. trichiura* apresenta uma baixa prevalência em vários países da Europa, América do Norte e no Japão, que nos levantamentos de 1947 apresentavam índices de prevalência bastante elevados. Entretanto, países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, que apresentaram uma elevada taxa de crescimento populacional mas sem os investimentos necessários em saneamento e educação, as taxas de prevalência de nematódeos intestinais ainda são extremamente elevadas. Para tricuríase, estudos recentes demonstram prevalência superior a 90% em crianças de idade escolar que vivem em subúrbios na Indonésia, áreas rurais

do Kênia, em Zimbábue, Uganda, Nigéria, nas províncias equatoriais de Camarões, na Malásia e no Vietnã. A prevalência também é bastante elevada na China, Índia, América Latina e Caribe, com relatos de regiões com 60-80 % da população infectada.

No Brasil, inquéritos epidemiológicos com base em amostras recolhidas de cerca de 2 milhões de pessoas de diferentes estados foram realizados no final dos anos 60 pelo Departamento de Endemias Rurais. Os dados mostraram que a prevalência de tricuríase no país variava entre 35% e 39%, entretanto a variação entre diferentes regiões foi bastante grande, com taxas muito elevadas nos Estados do Norte, Nordeste e região litorânea, como Pará (68,1%), Alagoas (72%), enquanto que Goiás e Mato Grosso a prevalência foi de 2,5 e 8,9%, respectivamente. Em Minas Gerais, os dados mostram uma prevalência de 13,8%. Não temos inquéritos recentes com uma amostragem tão significativa, mas estudos regionais indicam que não houve alterações significativas no quadro apresentado. No Estado do Rio de Janeiro, um estudo realizado com crianças matriculadas em creches de Niterói mostrou 26,6% de prevalência de tricuríase, enquanto entre moradores de rua da cidade do Rio de Janeiro a prevalência foi de 32,9 %. Em São Paulo, alguns estudos realizados no interior do estado e na cidade de São Paulo, mostram uma prevalência de 1% de tricuríase em crianças, demonstrando uma diminuição significativa na prevalência de vários helmintos intestinais nos últimos 20 anos. E em Minas Gerais, Carvalho *et al.* (2002) realizaram um estudo com cerca de 19.000 crianças em idade escolar de vários municípios da Região Sul/Sudoeste, Triângulo Mineiro e Região Noroeste do Estado, encontrando uma prevalência de 4,7% para tricuríase. Entretanto, uma grande variação regional foi constatada, e a infecção por *T. trichiura* foi mais prevalente nos municípios da Região Sul e sudoeste do Estado, especialmente em São Lourenço (24,2%), Itajubá, Andrelândia (ambos com 15%) e Santa Rita do Sapucaí (12,6%). A prevalência de infecções por geo-helmintos tem sido superior em alguns municípios da Zona da Mata e do nordeste de Minas Gerais, segundo resultados preliminares do Projeto Piloto de Controle das Geohelmintoses (Carneiro, comunicação pessoal), e a prevalência média de tricuríase, na população geral, foi de 13,2 %, e atingiu mais de 30% na cidade de Poté. As variações observadas na prevalência da tricuríase confirmam as de outras parasitoses intestinais, comprovando a idéia que a grande maioria dessas doenças não pode ser, pejorativamente, denominada "doenças tropicais", pois em uma mesma cidade ou região só acometem a população pobre, carente de serviços médicos, sanitários e educacionais. A população de melhor nível social, sanitário e educacional, na mesma cidade ou região, está livre da parasitose. Mas tem que conviver com esse grande problema, pois o desnível social afeta toda uma região!

A intensidade da infecção por *T. trichiura* varia com a idade do hospedeiro. Crianças se infectam a partir de 18 a 24 meses de idade. A intensidade da infecção atinge os níveis máximos em crianças com 4 a 10 anos (especialmente entre 6 e 7 anos) e diminui em jovens, permanecendo baixa em adultos. A queda na intensidade da infecção em adultos é maior em locais onde a prevalência não apresenta-se tão elevada. A importância da tricuríase em crianças pode ser confirmada pela elevada prevalência da infecção neste grupo e cerca de 1/3 dos 1.049 milhões de infectados são crianças, 114 milhões em idade pré-escolar e 233 milhões em idade escolar, bem como na intensidade da infecção. Uma análise recente indica que 78% dos 45,5 milhões de casos de tricuríase grave estão presentes em crianças e também é neste grupo que se encontra 98% dos casos de anemia associados a tricuríase.

Também existem dados que sugerem que alguns indivíduos da população apresentam uma predisposição genética para adquirir infecções intensas. A melhor caracterização da resposta imune desses indivíduos poderá ser de grande valia para o entendimento dos mecanismos protetores desenvolvidos pelo hospedeiro contra *T. trichiura*. Como os vermes adultos de *T. trichiura* sobrevivem cerca de um a dois anos no hospedeiro, a diminuição na intensidade da infecção observada em adultos residentes em áreas endêmicas sugere que estas pessoas estejam menos expostas à infecção e/ou sejam mais resistentes à reinfecção pelo parasito

Imunidade

Infecções experimentais, com *T. muris* em camundongos, demonstraram que a maioria das linhagens de camundongos é capaz de desenvolver uma resposta protetora que elimina o parasito, porém, em algumas linhagens, *T. muris* produz uma infecção crônica com desenvolvimento de colite. Vários autores demonstraram que a resposta protetora em camundongos está associada ao estabelecimento precoce de uma resposta imune denominada Th-2, que é regulada por interleucinas (IL-) 4, IL-5, IL-9 e IL-13. Assim, camundongos resistentes à infecção por *T. muris* que foram geneticamente manipulados e não expressam o gene de IL-4 ou IL-13 tornam-se suscetíveis, e camundongos susceptíveis tratados com IL-4 adquirem a capacidade de eliminar o parasito. A resposta imune tipo Th-2, que é protetora na infeção experimental por *T. muris*, é caracterizada por desenvolvimento de mastocitose intestinal, eosinofilia, aumentos dos níveis de imunoglobulinas E (IgE) e IgG1 (em camundongos) ou IgG4 (em humanos); entretanto, o mecanismo responsável pela eliminação do parasito ainda não foi esclarecido.

Pouco se conhece da resposta imunológica humana à infecção por *T. trichiura*. A gravidade da tricuríase varia grandemente em humanos, e a maior parte da população infectada não desenvolve sintomatologia. Esta variação pode refletir diferenças na resposta imune apresentada pelo hospedeiro, além das diferenças de idade e estado nutricional, já discutidas. Estudos que avaliam a taxa de reinfecção de adultos após o tratamento sugerem que o desenvolvimento de uma imunidade protetora esteja envolvida na diminuição da intensidade da infecção observada em adultos.

Estudos realizados em duas áreas endêmicas para tricuríase indicam que a produção de IgA sérica e secretora específica contra o parasito esta associada à diminuição da intensidade da infecção, podendo ser um importante fator no desenvolvimento da imunidade protetora. Conforme já discutimos, pacientes com infecção grave também apresentam um elevado número de células com IgE na superfície celular e de mastócitos em desgranulação, entretanto o papel destas células na imunidade protetora e/ou na imunopatologia não fica bem estabelecido.

Profilaxia

Os humanos são a única fonte epidemiologicamente relevante da infecção por *T. trichiura*. O sucesso da transmis-

são da tricuríase depende de condições ambientais, que favoreçam o desenvolvimento e sobrevivência dos ovos no ambiente, e da inexistência de saneamento básico adequado, que permite a contaminação ambiental. Desta maneira, as medidas profiláticas para o controle da tricuríase são bastante semelhantes às discutidas para controle da infecção por *A. lumbricoides*.

TRICHINELLA SPIRALIS

Trichinella spiralis é outro nematódeo que pertence à ordem Trichurida que parasita os seres humanos. Os vermes adultos machos medem de 1,4 a 1,6 mm de comprimento, e mais da metade da região anterior do verme é ocupado pelo esôfago. Como em outros membros da ordem Trichurida, a parte posterior do esôfago apresenta as células glandulares denominadas esticócitos. Na extremidade posterior, os vermes machos apresentam duas prolongações laterais denominadas pseudobolsa copulatória. As fêmeas medem cerca do dobro do tamanho dos machos e a abertura vaginal é localizada na região mediana do esôfago. As fêmeas são vivíparas, ou seja, larvas (denominadas larvas recém-nascidas) são eliminadas pelas fêmeas e migram através da circulação para a musculatura, onde encistam e desenvolvem-se até a fase infectante.

A biologia de *T. spiralis* apresenta muitos aspectos particulares. O parasito foi primeiramente descrito por Owen (1835) em músculo humano e é o nematódeo com menor especificidade parasitária, sendo capaz de infectar a maioria das espécies de mamíferos. Hoje, os pesquisadores reconhecem espécies-irmãs ou subespécies deste parasito, que apesar de morfologicamente idênticas, apresentam algumas diferenças biológicas confirmadas por diferenças na analise do DNA ribossomal. Este nematódeo completa seu desenvolvimento em um único hospedeiro, apresentando uma fase intestinal, onde as larvas infectantes (L1) se desenvolvem em vermes adultos e uma fase sistêmica, com as larvas recém-nascidas do parasito se estabelecendo na musculatura. Exceto durante a migração do intestino para a musculatura, este nematódeo é um parasito intracelular.

A infecção de humanos por *T. spiralis* acontece com a ingestão de carne contendo a larva L1 do parasito encistada na musculatura. Após a passagem pelo estômago do hospedeiro, as larvas são liberadas do cisto e penetram no epitélio da mucosa duodenal. Trabalhos de microscopia eletrônica demonstraram que essas larvas vivem e se desenvolvem dentro dos enterócitos, formando túneis por onde migram. Neste ambiente, as larvas L1 sofrem quatro mudas e amadurecem sexualmente em machos e fêmeas. A reprodução sexuada também ocorre neste túneis intracelulares e provavelmente a atração entre machos e fêmeas é mediada por feromônios. As fêmeas fertilizadas eliminam larvas, que migram para lâmina própria intestinal e são carreadas para circulação sangüínea, principalmente pela veia porta hepática. Através da circulação sangüínea, estas larvas atingem os tecidos e podem causar infecção transitória em vários tipos celulares; entretanto; a formação do cisto, que mantém o desenvolvimento da fase infectante do parasito, só ocorre em células da musculatura estriada esquelética. Na realidade, a estrutura denominada larvas encistadas consiste de uma fibra muscular do hospedeiro, que teve toda sua expressão genética alterada pelo parasito para se transformar em um sistema que suporta nutricionalmente o desenvolvimento do parasito. Os vermes adultos presentes no intestino são espontaneamente eliminados após algumas semanas da infecção, enquanto as larvas encistadas na musculatura podem permanecer viáveis e infectantes por vários anos.

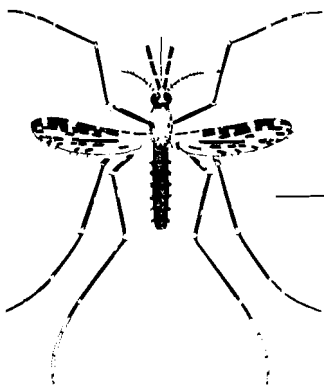
A patogenia da triquinelose está relacionada com os diferentes estágios do ciclo deste parasito e a carga parasitária. Durante a fase intestinal, o parasito raramente produz sintomatologia. Em infecções intensas a migração do verme através das células epiteliais e a secreção de produtos metabolizados por este parasito podem induzir uma forte reação inflamatória, que pode causar sintomas, como náusea, vomito e diarréia. Na migração das larvas recém-nascidas pela circulação sangüínea pode ocorrer o rompimento de vênulas, além de ocasionar edemas locais. Apesar do desenvolvimento das larvas ocorrer somente na musculatura esquelética, durante a migração sistêmica algumas larvas penetram em células de vários tecidos do hospedeiro, podendo causar pneumonia, nefrite, meningite, encefalite e miocardite, que podem ocasionar a morte do paciente. O encistamento das larvas na musculatura produz intensa dor muscular, e em infecções intensas pode ocorrer dificuldades respiratórias e danos cardíacos, que podem ser fatais.

O diagnóstico desta parasitose é bastante dificultado, pois as larvas do parasito não estão rotineiramente presentes nas fezes, no sangue ou em outras secreções do hospedeiro. A maioria dos casos de triquinelose assintomática não é diagnosticada. A presença de sintomatologia típica facilita o diagnóstico, que geralmente é confirmado por biópsia muscular ou testes imunológicos. Até o momento não existe uma droga eficiente para o tratamento da triquinelose. Tiabendazol, que se mostra efetivo em infecções experimentais, produz resultados variados em tratamento de humanos. Geralmente, o tratamento é associado à utilização de corticosteróides e analgésicos para aliviar a sintomatologia.

A triquinelose é considerada uma zoonose, cuja transmissão depende do carnivorismo exercido pelo seus hospedeiros. A triquinelose envolve dois tipos de ciclos epidemiológicos: o doméstico e o silvestre. No ciclo doméstico, a infecção envolve roedores, suínos e os humanos, e a principal fonte de infecção humana é a ingestão de carne de porco malcozida, especialmente na forma de embutidos. No ciclo silvestre os humanos se contaminam com a ingestão de carne de caça, sendo o parasito encontrado em vários mamíferos carnívoros, como ursos, porcos selvagens e hienas. A infecção humana ocorre principalmente nas regiões temperadas. Em áreas tropicais a triquinelose não é freqüentemente encontrada, mas vários casos têm sido relatado no México, parte da América do Sul, África e sul da Ásia. Na América do Sul, casos de triquinelose têm sido relatados na Argentina, Chile e Uruguai, mas até o momento não existe relatos da infecção no Brasil. Com o maior intercâmbio entre os países do Cone Sul, torna-se necessário o maior conhecimento da triquinelose pelas autoridades médicas e sanitárias do país.

CAPILLARIA HEPATICA

O gênero *Capillaria* inclui muitas espécies parasitas de órgãos e tecidos de praticamente todas as classes de mamíferos. Em humanos, foram relatadas infecções por

C. hepatica, que parasita o parênquima hepático, e *C. philippinensis*, parasito intestinal que infecta populações humanas nas Filipinas, Tailândia, Japão e Egito. Morfologicamente, *C. hepatica* é muito semelhante a *T. trichiura*, e a transição do esôfago para o intestino é mais gradual. São vermes pequenos (20mm para fêmea e 10mm para macho) e delgados. Os adultos vivem no parênquima hepático de rato, esquilo, porco, cão e, às vezes, do homem. As fêmeas depositam os ovos no parênquima do fígado, onde eles ficam agrupados. Esses ovos também são semelhantes aos de *T. trichiura*. Para a infecção ser transmitida de um animal para outro (ou para o homem) é necessário que os ovos do parasito embrionem no meio ambiente. A liberação dos ovos para o ambiente ocorre quando o hospedeiro morre e é decomposto ou quando há ingestão do fígado contendo ovos por outro animal. Assim, os ovos passam pelo trato digestivo deste animal e são liberados com as fezes contaminando o ambiente e alimentos. No ambiente a embriogênese dos ovos de *C. hepatica* ocorre em quatro a oito semanas. Ao serem ingeridos pelo hospedeiro, as larvas eclodem dos ovos embrionados no intestino, migram para o fígado e se desenvolvem em vermes adultos. A presença de vermes adultos e ovos no fígado produz uma intensa infiltração eosinofílica e perda de tecido e função hepática. Existem poucos casos de infecção humana registrados (cerca de 26 casos), um deles ocorreu em São Paulo. Na maioria dos casos o diagnóstico ocorreu *post-mortem*. A evolução da infecção geralmente é grave, e, às vezes, fatal. Não há tratamento específico. O diagnóstico é feito pela biópsia hepática e encontro de ovos.

Wuchereria bancrofti — Filariose Linfática

35

Gilberto Fontes
Eliana Maria Maurício da Rocha

INTRODUÇÃO

A ordem Spirurida apresenta grande número de espécies, parasitando mamíferos, inclusive humanos, além de aves, anfíbios e répteis, com algumas características comuns: são todos vermes finos e delicados, encontrados nos vasos linfáticos, vasos sangüíneos, tecido subcutâneo, cavidade peritoneal ou mesentério, e necessitam de um hospedeiro invertebrado. Das espécies encontradas no Brasil parasitando humanos, apenas uma é autóctone das Américas, a *Mansonella ozzardi*, sendo as demais originárias da Ásia e África. Suspeita-se que para aqui chegaram durante o tráfico de escravos e se adaptaram, em vista da presença de um bom hospedeiro invertebrado (artrópodes) e semelhança com a região de origem. A ordem Spirurida possui várias famílias, das quais duas têm interesse médico: Onchocercidae e Dracunculidae. A Tabela 35.1 mostra as espécies que podem parasitar o ser humano.

Dessas nove espécies, três são encontradas no Brasil parasitando humanos: *Wuchereria bancrofti* (Cobbold, 1877), *Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893) e *Mansonella ozzardi* (Manson, 1897). A *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) é encontrada naturalmente parasitando cães, mas em alguns países, inclusive no Brasil, já foram assinalados casos humanos (hospedeiros acidentais). As cinco espécies restantes (*Brugia malayi, Brugia timori, Mansonella perstans, Loa loa, Dracunculus medinensis*) não são encontradas em nosso país. Neste capítulo e no próximo serão apresentadas cada uma dessas espécies.

WUCHERERIA BANCROFTI — FILARIOSE LINFÁTICA

INTRODUÇÃO

A filariose linfática humana é causada por helmintos Nematoda das espécies *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e *B. timori*. Essa enfermidade é endêmica em várias regiões de muita pobreza e com clima tropical ou subtropical na Ásia, África e Américas, sendo sério problema de saúde pública em países, como China, Índia, Indonésia e partes leste, central e oeste da África. É estimada em 1 bilhão a população que vive em áreas de risco de contrair a infecção e em 120 milhões o número de parasitados. Destes, aproximadamente 112 milhões são portadores de *W. bancrofti* e oito milhões são portadores de *B. malayi* ou *B. timori* (minoria). A

Tabela 35.1
Filarídeos Encontrados Parasitando Seres Humanos

Famílias	*Subfamílias*	*Gêneros*	*Espécies*
Onchocercidae Fêmeas 2 a 4 vezes Maiores que os machos e apresentando vulva	Onchocercinae	*Wuchereria*	*W. bancrofti*
		Brugia	*B. malayi* *B. timori*
		Onchocerca	*O. volvulus*
		Mansonella	*M. ozzardi* *M. perstans*
	Dirofilarinae	*Dirofilaria*	*D. immitis*
		Loa	*L. loa*
Dracunculidae Fêmeas sem vulva e muito maiores que o macho	Dracunculinae	*Dracunculus*	*D. medinensis*

filariose linfática no continente americano é causada exclusivamente pela *W. bancrofti*, sendo também conhecida como elefantíase, em uma de suas manifestações na fase crônica.

Morfologia

A *W. bancrofti* possui diferentes formas evolutivas nos hospedeiros vertebrados (humanos) e invertebrados (mosquitos vetores).

Verme adulto macho. Corpo delgado e branco-leitoso. Mede de 3,5 a 4cm de comprimento e 0,1mm de diâmetro. Extremidade anterior afilada e posterior enrolada ventralmente.

Verme adulto fêmea. Corpo delgado e branco-leitoso. Mede de 7 a 10cm de comprimento e 0,3mm de diâmetro. Possui órgãos genitais duplos, com exceção da vagina, que é única e se exterioriza em uma vulva localizada próximo à extremidade anterior.

Microfilária. Esta forma também é conhecida como embrião. A fêmea grávida faz a postura de microfilárias, que possuem uma membrana extremamente delicada e que funciona como uma "bainha flexível". A microfilária mede de 250 a 300µm de comprimento e se movimenta ativamente na corrente sangüínea do hospedeiro. A bainha cuticular lisa é apoiada sobre numerosas células subcuticulares (que irão formar a hipoderme e a musculatura do helminto adulto) e células somáticas (que irão formar o tubo digestivo e órgãos). A presença da bainha é importante, pois alguns filarídeos encontrados no sangue não possuem tal estrutura, sendo este um dos critérios morfológicos para o diagnóstico diferencial (Figs. 35.1 e 35.2).

Larvas. São encontradas no inseto vetor. A larva de primeiro estádio (L_1) mede em torno de 300µm de comprimento e é originária da transformação da microfilária. Essa larva se diferencia em larva de segundo estádio (L_2), duas a três vezes maior, e sofre nova muda originando a larva infectante (L_3), que tem entre 1,5 e 2,0µm de comprimento (Fig. 35.3).

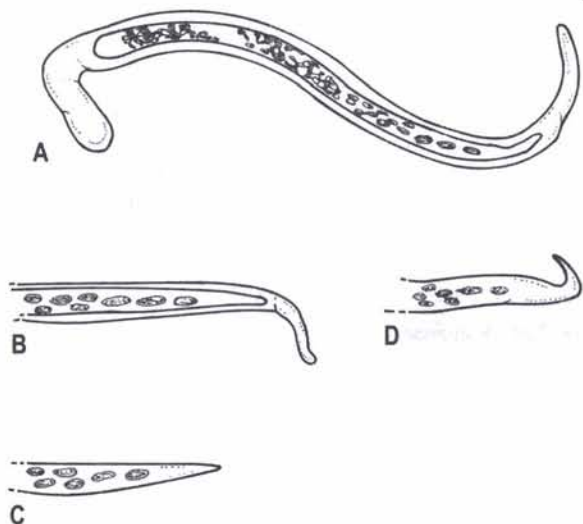



Fig. 35.1 — *Microfilárias encontradas em humanos: A)* W. bancrofti, *completa, mostrando a bainha; B) detalhe da cauda da microfilária de* W. bancrofti *mostrando núcleos irregulares, não atingindo a extremidade, e com bainha; C)* M. ozzardi, *núcleos regularmente dispostos, não atingindo a extremidade caudal, que é fina (encontrada no sangue); D)* O. volvulus, *núcleos irregulares, não atingindo a extremidade caudal, que é dobrada em gancho (encontrada em retalho cutâneo — ver Capítulo 36 — Diagnóstico).*

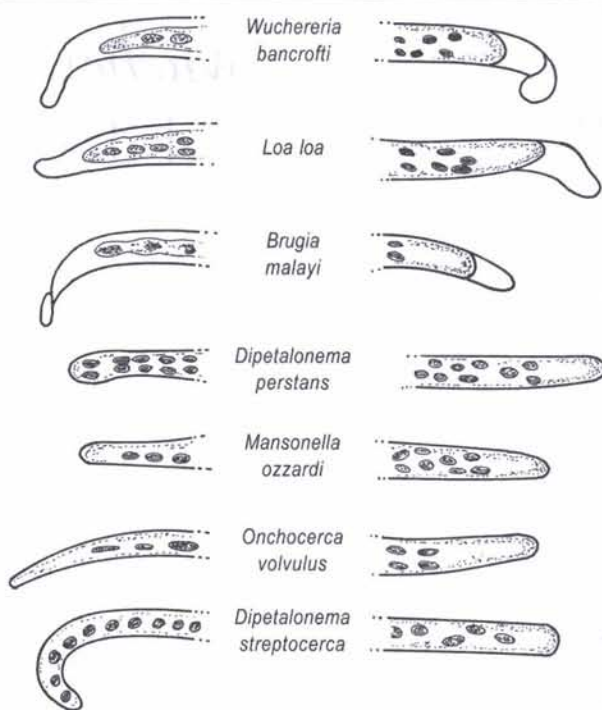



Fig. 35.2 — *Diferenciação das microfilárias de diferentes espécies, com base nas extremidades anteriores (direita) e posteriores (esquerda). Notar a distribuição dos núcleos e a presença ou ausência de bainha (Original de Markell, EK & Voge, M.: Medical Parasitology, 5ª ed., WB Saunders Company, 1981).*

Biologia

Hábitat. Vermes adultos machos e fêmeas permanecem juntos nos vasos e gânglios linfáticos humanos, vivendo, em média, quatro a oito anos. As regiões do corpo humano

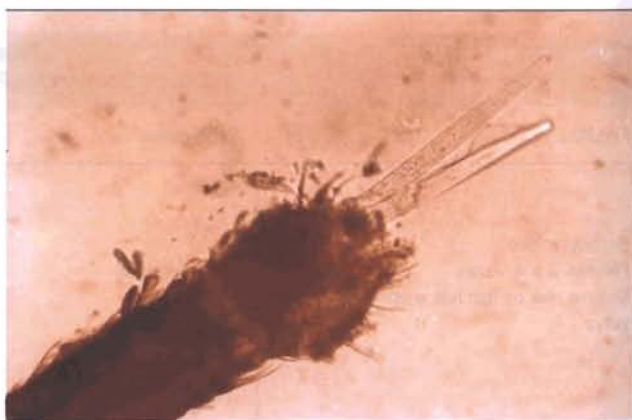



Fig. 35.3 — *Larva infectante de* Wuchereria bancrofti *saindo da probóscida de* Culex quinquefasciatus *(Original dos Profs. Gilberto Fontes e Eliana M. M. da Rocha)*

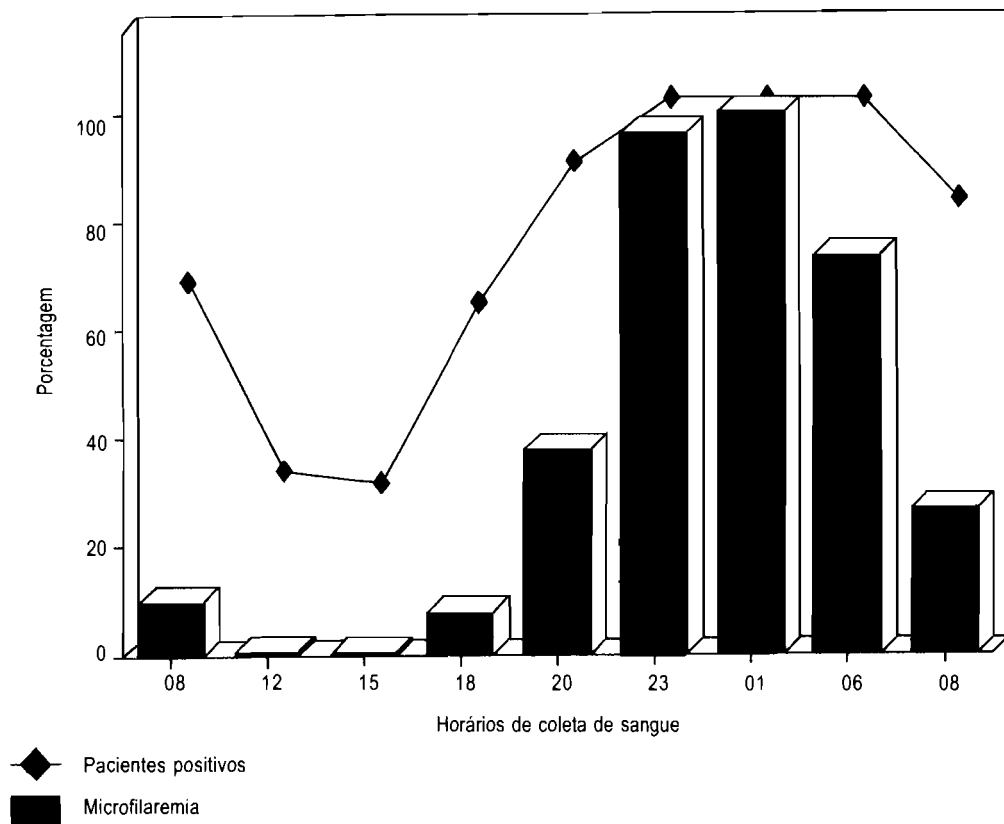



Fig. 35.4 — *Periodicidade de microfilárias de* Wuchereria bancrofti*: porcentagem de microfilaremia média e porcentagem de exames positivos com base na contagem de microfilárias em amostras de 60mm³ de sangue periférico, colhidas em diferentes horários de 49 parasitados de Maceió-AL (Profs. Eliana M.M. da Rocha & Gilberto Fontes, 1991).*

que normalmente abrigam as formas adultas são: pélvica (atingindo pernas e escroto), mamas e braços (mais raramente). São freqüentemente localizados nos vasos linfáticos do cordão espermático, causando aumento e dano escrotal. As microfilárias eliminadas pela fêmea grávida saem dos ductos linfáticos e ganham a circulação sangüínea do hospedeiro.

Periodicidade. Uma característica peculiar deste parasito, verificada na maioria das regiões onde é encontrado, é a periodicidade noturna de suas microfilárias no sangue periférico do hospedeiro humano; durante o dia, essas formas se localizam nos capilares profundos, principalmente nos pulmões, e, durante a noite, aparecem no sangue periférico, apresentando o pico da microfilaremia em torno da meia-noite, decrescendo novamente no final da madrugada (Fig. 35.4). Os mecanismos e estímulos responsáveis por essa periodicidade não são claros, embora existam investigações que procuram relacionar a periodicidade noturna com fatores químicos.

O pico da microfilaremia periférica coincide, na maioria das regiões endêmicas, com o horário preferencial de hematofagismo do principal inseto transmissor, o *Culex quinquefasciatus* (Say, 1823). Nas regiões do Pacífico Sul e sudeste da Ásia, onde o principal transmissor é um mosquito que exerce a hematofagia durante o dia (*Aedes polynesiensis*), as microfilárias podem ser detectadas no sangue periférico humano a qualquer hora, com maior concentração no final da tarde (em torno das 16 horas), sendo consideradas aperiódicas ou subperiódicas diurnas (também existe a forma periódica noturna nestas regiões). Apesar dessa coincidência (hematofagia do vetor e microfilaremia periférica), nenhuma das diversas hipóteses levantadas conseguiu ainda explicar essa periodicidade, a não ser a necessidade biológica do encontro da microfilária com o mosquito vetor.

Ciclo biológico. É do tipo heteroxênico. A fêmea do *Culex quinquefasciatus*, ao exercer o hematofagismo em pessoas parasitadas, ingere microfilárias que no estômago do mosquito, após poucas horas, perdem a bainha, atravessam a parede do estômago do inseto, caem na cavidade geral e migram para o tórax, onde se alojam nos músculos torácicos e transformam-se em uma larva, a *larva salsichóide* ou L_1. Seis a dez dias após o repasto infectante, ocorre a primeira muda originando a L_2.

Esta cresce muito e, 10-15 dias depois, sofre a segunda muda transformando-se em larva infectante (L_3), medindo aproximadamente 2mm, que migra pelo inseto até alcançar a probóscida (aparelho picador), concentrando-se no lábio do mosquito. O ciclo no hospedeiro invertebrado é de 15 a 20 dias em temperatura de 20-25°C mas, em temperaturas mais elevadas, pode ocorrer em menor período. Em condições de laboratório, este ciclo ocorre em 12-15 dias. Quando o inseto vetor vai fazer novo repasto sangüíneo, as larvas L_3 es-

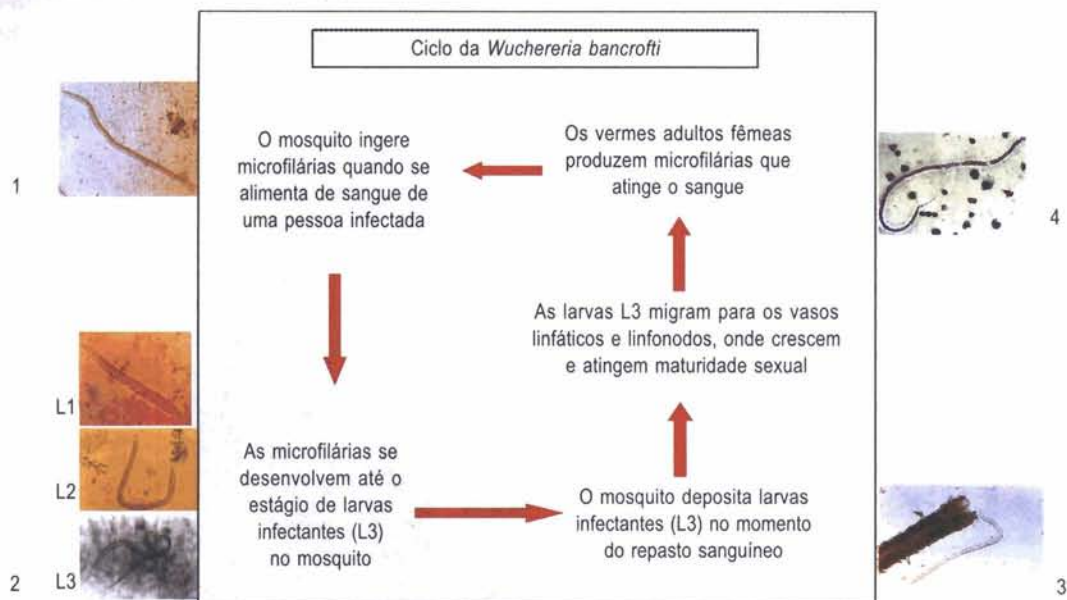



Fig. 35.5 — *Ciclo biológico da* Wuchereria bancrofti. *1) Microfilária sem bainha no intestino médio do mosquito; 2) Larvas de primeiro (salsichóide), segundo e terceiro (infectante) estádios em desenvolvimento no inseto vetor; 3) Larva infectante saindo da probóscida do inseto vetor; 4) microfilária com bainha no sangue do indivíduo infectado.*

capam do lábio, penetram pela solução de continuidade da pele do hospedeiro (não são inoculadas pelos mosquitos), migram para os vasos linfáticos, tornam-se vermes adultos e, sete a oito meses depois, as fêmeas grávidas produzem as primeiras microfilárias (período pré-patente longo) (Fig. 35.5).

Transmissão. Unicamente pela picada do inseto vetor (fêmea de *C. quinquefasciatus*) e deposição das larvas infectantes na pele lesada das pessoas. Parece que o estímulo que provoca a saída das larvas da probóscida do mosquito é o calor emanado do corpo humano. A pele, estando úmida (suor e alta umidade do ar), permite a progressão e penetração das larvas. É importante salientar que a vida média de um mosquito do gênero *Culex* é de aproximadamente um mês e o ciclo biológico do parasito no interior deste vetor (de microfilária ingerida até larva L_3) ocorre em torno de 20 dias. Assim, é curto o período de tempo no qual o vetor pode estar transmitindo o parasito ao ser humano.

Manifestações Clínicas

A parasitose se caracteriza por uma variedade de manifestações clínicas que podem ser devidas aos vermes adultos no sistema linfático ou à resposta imune/inflamatória do hospedeiro contra microfilárias.

As quatro principais formas clínicas da filariose linfática são: assintomática ou doença subclínica; manifestações agudas; manifestações crônicas; e eosinofilia pulmonar tropical (EPT). Indivíduos assintomáticos são aqueles com microfilárias no sangue e sem sintomatologia aparente. Mas, com o uso da linfocintigrafia e ultra-sonografia, tem-se verificado que esses assintomáticos, na realidade, apresentam doença subclínica com danos nos vasos linfáticos (dilatação e proliferação do endotélio) ou no sistema renal (hematúria microscópica), merecendo atenção médica precoce. As manifestações agudas são principalmente: linfangite retrógrada localizada principalmente nos membros e adenite, associadas a febre e mal-estar. As linfangites agudas têm curta duração e evoluem no sentido da raiz do membro para a extremidade. As adenites aparecem principalmente nas regiões inguinal, axilar e epitrocleana. As manifestações crônicas são: linfedema, hidrocele, quilúria e elefantíase, e iniciam-se, em geral, alguns anos após o início dos ataques agudos em moradores de áreas endêmicas. A hidrocele é a mais comum destas manifestações crônicas e freqüentemente desenvolve na ausência de reações inflamatórias prévias. Pacientes com hidrocele podem apresentar microfilárias no sangue periférico. A elefantíase geralmente se localiza nos membros inferiores e na região escrotal, e está associada a episódios inflamatórios recorrentes. A incidência e gravidade das manifestações aumentam com a idade e lesões crônicas podem tornar-se irreversíveis. Alguns pacientes também podem apresentar comprometimento renal (quilúria). A eosinofilia pulmonar tropical (EPT) é uma síndrome caracterizada por sintomas de asma brônquica, sendo uma manifestação relativamente rara.

Patogenia

É importante distinguir os casos de *infecção* (presença de vermes e microfilárias sem sintomatologia aparente) dos casos de *doença*. Os pacientes assintomáticos ou com manifestações discretas podem apresentar alta microfilaremia, e os pacientes com elefantíase ou outras manifestações crônicas não apresentam microfilaremia periférica ou esta é bastante reduzida. Algumas manifestações, especialmente as imunoinflamatórias, se devem às microfilárias, e outras, aos vermes adultos. As alterações provocadas por essas últimas formas são mais conhecidas, sendo de decurso longo, e podem apresentar desde uma pequena estase linfática até a elefantíase. As lesões podem ser de origem inflama-

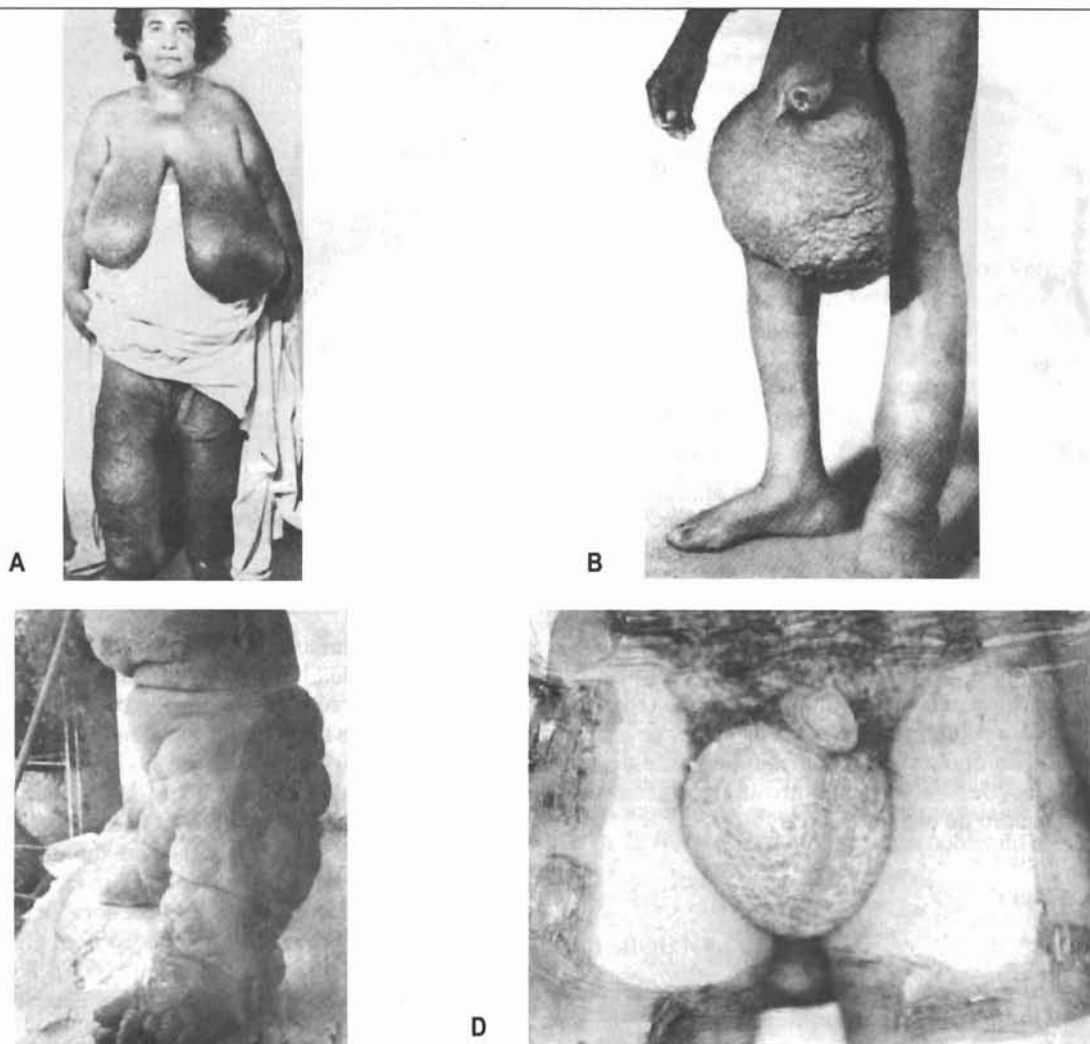



Fig. 35.6 — Wuchereria bancrofti *provocando alterações: A) mulher apresentando elefantíase (edema linfático e queratinização cutânea) das pernas e mamas; B) homem apresentando elefantíase do escroto e edema linfático da perna esquerda (segundo Mackie T., Hunter, G & Worth, B); C) elefantíase de pernas; D) hidrocele com início de elefantíase de escroto (Originais dos Profs. Eliana M.M. da Rocha & Gilberto Fontes, 1994).*

tória ou não e são devidas a dois fatores principais: mecânicos e irritativos.

Ação mecânica. A presença de vermes adultos dentro de um vaso linfático pode provocar os seguintes distúrbios:

- estase linfática com linfangiectasia (dilatação dos vasos linfáticos);
- derramamento linfático ou linforragia.

Esse derramamento, ocorrendo nos tecidos, provocará o edema linfático (por exemplo, nas pernas). Ocorrendo na cavidade abdominal, teremos a ascite linfática e na túnica escrotal, a linfocele. Pode também ocorrer derramamento de linfa nas vias urinárias (linfúria/quilúria).

Ação irritativa. A presença dos vermes adultos dentro dos vasos linfáticos, bem como dos produtos oriundos do seu metabolismo ou de sua desintegração após a morte, provoca fenômenos inflamatórios. Como conseqüência, teremos a linfangite retrógrada (inflamação dos vasos) e adenite (inflamação e hipertrofia dos gânglios linfáticos). Freqüentemente aparecem fenômenos alérgicos, como urticárias e edemas extrafocais.

Além das ações mecânica e irritativa, fenômenos imunológicos, especialmente os alérgicos, induzem à patogenia. Exemplo típico é o quadro conhecido como eosinofilia pulmonar tropical (EPT), no qual o paciente apresenta hiper-resposta imunológica a antígenos filariais, com aumento de IgE e hipereosinofilia, levando ao aparecimento de abscessos eosinofílicos com microfilárias e posterior aparecimento de fibrose intersticial crônica nos pulmões, comprometendo a função do órgão. A síndrome denominada elefantíase pode aparecer em alguns casos crônicos com até mais de dez anos de parasitismo. Esta síndrome pode ter outras causas que não a *W. bancrofti* (hanseníase, estafilococcias ou outra causa que perturbe o fluxo linfático). A elefantíase é caracterizada por um processo de inflamação e fibrose crônica do órgão atingido, com hipertrofia do tecido conjuntivo, dilatação dos vasos linfáticos e edema linfático. Inicialmente, há hipertrofia da derme, porém a epiderme é normal. Com a progressão da doença, há esclerose da derme e hipertrofia da epiderme, dando a aparência típica da elefantíase: aumento exagerado do volume do órgão com queratinização e rugosidade da pele (Fig. 35.6). Em geral, a seqüência dos

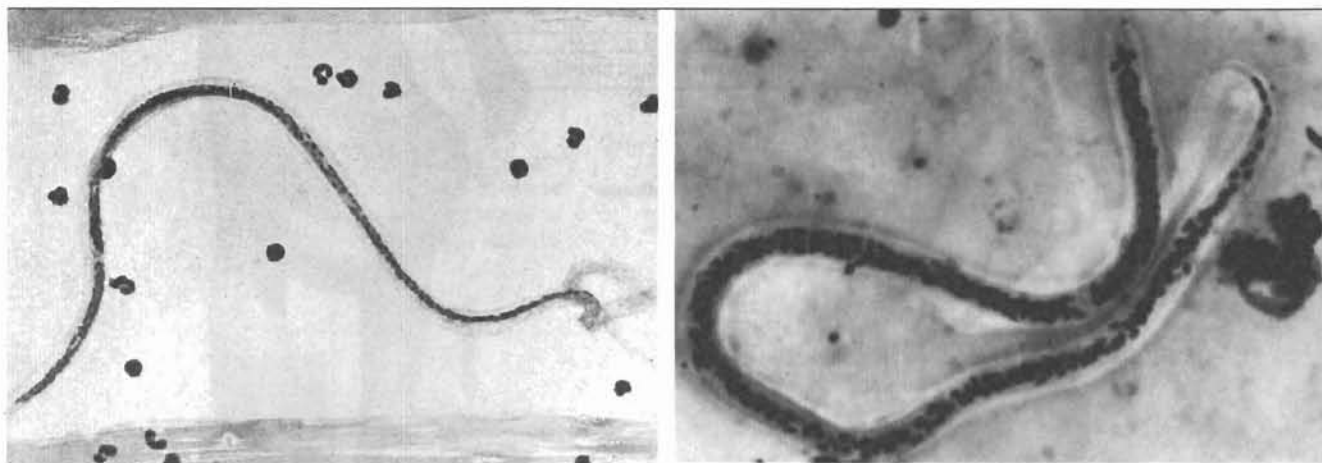



Fig. 35.7 — *A) Microfilária de* W. bancrofti *em gota espessa de sangue, mostrando sua bainha característica (foto gentilmente cedida por Saunders Co., A Manual of Tropical Medicine, 1946). B) Microfilária de* W. bancrofti *em gota espessa de sangue, mostrando sua bainha característica (Original dos Profs. Gilberto Fontes & Eliana M.M. da Rocha, 1995).*

eventos nos casos de elefantíase é a seguinte: linfangite, adenite, linfangiectasia (dilatação e varizes linfáticas), linforragia (extravasamento de linfa), linfedema (edema linfático), esclerose da derme, hipertrofia da epiderme e aumento do volume do órgão (principalmente pernas, escroto, ou mamas). Infecções bacterianas ou fúngicas secundárias agravam o quadro de elefantíase.

Diagnóstico

Clínico

É difícil devido à semelhança das alterações provocadas pela *W. bancrofti* com aquelas produzidas por outros agentes etiológicos com efeitos parecidos. Numa área endêmica, a história clínica de febre recorrente associada adenolinfangite pode ser indicativo de infecção filarial. Paciente com alteração pulmonar, eosinofilia sangüínea e altos níveis de IgE total no soro leva à suspeita de EPT.

Laboratorial

Pesquisa de Microfilárias (mf)

A pesquisa de microfilárias no sangue periférico é feita por diferentes métodos parasitológicos. Entre as técnicas disponíveis, a mais utilizada é a gota espessa preparada com 20 a 100uL de sangue colhido por punção capilar digital, entre as 22-24 horas. Após 12-15 horas do preparo das lâminas com sangue, faz-se a desemoglobinização, cora-se pelo Giemsa (Capítulo 55) e examina-se ao microscópio para verificar a presença de microfilárias (Figs. 35.7A e B). A gota espessa tem boa sensibilidade quando a parasitemia se encontra acima de 10 microfilárias/ml de sangue. Para aumentar a sensibilidade desta técnica recomenda-se preparar mais de uma lâmina de um mesmo paciente, obedecendo ao horário noturno para a colheita de sangue para evitar resultados falso-negativos (observar na Fig. 35.4 que, em sangue colhido às 15 horas, 71% dos exames são falso-negativos). A gota espessa é utilizada em inquéritos epidemiológicos por ser prática, rápida e econômica para obtenção de amostras de sangue colhidas a noite. Também se utilizam técnicas de concentração, como a filtração de sangue em membrana de policarbonato com 3 ou 5mm de porosidade, na qual amostras com até 10ml podem ser analisadas. É uma técnica bastante sensível e normalmente utilizada para diagnósticos de casos individuais ou no controle pós-tratamento, pois é capaz de detectar baixas parasitemias. Outra técnica de concentração, alternativa na falta de membrana, é a descrita por Knott (1939). Consiste em diluir 5 ml de sangue na proporção de 1:10 com formol a 2% e centrifugar. As microfilárias estarão no sedimento, que será analisado após preparo de gotas espessas e coloração com Giemsa. Esta técnica tem menor sensibilidade que a filtração em membrana de policarbonato, pois as microfilárias ficam misturadas a um sedimento viscoso que dificulta a análise.

Microfilárias podem estar ausentes no sangue, mas presentes na urina (quilúria e hematúria) ou líquidos da hidrocele. Nestes casos, o material obtido deve ser analisado usando técnicas de concentração.

Pesquisa de Anticorpos e Antígenos Circulantes

Os testes sorológicos para pesquisa de anticorpos não são adequados para bancroftose, pois não permitem distinguir indivíduos parasitados daqueles já curados ou aqueles não-infectados, mas constantemente expostos a antígenos do parasito na área endêmica. Outro problema são as reações cruzadas com anticorpos presentes no soro de pacientes infectados com outros helmintos, comuns em áreas endêmicas de bancroftose. Devido a sua baixa sensibilidade e especificidade, a detecção de anticorpos circulantes não é recomendada para o diagnóstico da bancroftose, sendo substituída pela pesquisa de antígenos circulantes de *W. bancrofti*, utilizando anticorpos monoclonais. A pesquisa de antígenos circulantes é feita pela técnica imunoenzimática (ELISA) com soro (resultado semiquantitativo), ou por imunocromatografia rápida (ICT) com resultado qualitativo (positivo/negativo) usando sangue ou soro do paciente. Ambas as técnicas já foram padronizadas e estão disponíveis comercialmente. Uma vantagem da detecção de antígenos é que, como seus níveis permanecem constantes na circulação, o sangue para o diagnóstico pode ser colhido durante

Fig. 35.8 — *Imunocromatografia rápida em cartão (ICT card test BINAX®). A. Teste positivo. B. Teste negativo. (original dos Profs. Gilberto Fontes/ Eliana M. M. da Rocha).*

o dia. Além disso, um teste positivo indica infecção ativa, uma vez que os anticorpos monoclonais reconhecem antígenos de vermes adultos, mesmo na ausência de microfilárias.

A técnica de ELISA foi desenvolvida a partir da produção de um anticorpo monoclonal anti-*Onchocerca gibsoni*, filarídeo de bovinos, denominado Og4C3, que se mostrou específico para captura de antígeno circulante de *W. bancrofti* no soro humano. Este teste não apresenta boa sensibilidade para indivíduos com baixa microfilaremia ou amicrofilarêmicos (70% a 75%), no entanto apresenta alta especificidade (98% a 100%). Já a técnica de imunocromatografia, realizada em um cartão (Fig. 35.8), utiliza o anticorpo monoclonal AD12, para detecção de antígenos circulantes de vermes adultos de *W. bancrofti*. O exame é simples e pode ser feito tanto na clínica quanto no campo. O teste por imunocromatografia é especialmente rápido, tem alta especificidade (98,6% a 100%), sendo sua maior desvantagem o custo elevado.

Pesquisa de DNA

Estudos recentes têm mostrado que a reação em cadeia da polimerase (PCR) é bastante sensível para detectar DNA de *W. bancrofti* no sangue, na urina e até na saliva de pacientes. Sua aplicação para o diagnóstico parece ser bastante promissora para os diversos líquidos biológicos, uma vez que é capaz de detectar DNA em amostras coletadas no período diurno, e diagnosticar especificamente infecções pela *W. bancrofti* em áreas onde co-existem outros filarídeos.

Pesquisa de Vermes Adultos

Um avanço no diagnóstico da parasitose é o uso da ultra-sonografia para detectar a presença e localização de vermes adultos vivos, principalmente nos vasos linfáticos escrotais de pacientes microfilarêmicos assintomáticos. É uma técnica não-invasiva, útil para detectar infecção antes do aparecimento de manifestações clínicas e para verificar a eficácia da terapêutica pelo acompanhamento da perda de motilidade dos vermes.

Em pacientes com linfadenopatia, a biópsia pode detectar vermes adultos, mas esse procedimento raramente é utilizado como diagnóstico.

A linfocintigrafia não diagnostica a infecção filarial e sim alterações anatômicas e funcionais dos vasos linfáticos, sendo utilizada, principalmente, em pacientes com linfedema. É recomendada para análise de vasos linfáticos dos membros superiores e inferiores do paciente.

Diagnóstico da Infecção no Vetor

O diagnóstico da infecção dos insetos vetores é uma ferramenta complementar importante em áreas onde programas de eliminação da bancróftose estão sendo implementados, pois permite, juntamente com a determinação das taxas de prevalência da infecção humana, monitorar a eficácia das estratégias de controle adotadas.

A dissecção dos mosquitos permite a identificação específica das larvas encontradas, assim como a determinação e quantificação de cada um dos diferentes estágios larvários. A partir desses dados é possível calcular o índice de infecção (porcentagem de mosquitos infectados por qualquer estágio larvário) e de infectividade (porcentagem de mosquitos albergando larvas infectantes-L_3). No entanto, a dissecção é um método laborioso, apresentando por vezes resultados duvidosos, uma vez que a distinção específica das larvas encontradas se torna difícil em áreas onde outras espécies de filarídeos, inclusive de animais, são prevalentes.

A dissecção vem sendo substituída pela técnica de PCR, sensível a ponto de detectar DNA proveniente de uma única larva de *W. bancrofti* em amostras contendo até 100 mosquitos.

Epidemiologia

Estima-se que cerca de 112 milhões de pessoas estão infectadas pela *W. bancrofti*, em pelo menos 80 países. Destes, cerca de um terço dos pacientes vive na Índia, um terço na África, e o restante no Sudeste Asiático, ilhas a oeste do Pacífico e Américas.

Nas Américas, os focos de maior prevalência da infecção, atualmente, se encontram no Haiti, República Dominicana, Guiana e Brasil. A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera que a interrupção da transmissão ainda tem que ser confirmada na Costa Rica, Suriname e Trinidad e Tobago, áreas endêmicas no passado.

No Brasil, na década de 1950, foi realizado um inquérito nacional e a transmissão autóctone da filariose bancroftiana foi detectada nas seguintes cidades: Manaus (AM), Belém (PA), São Luis (MA), Recife (PE), Maceió (AL), Salvador e Castro Alves (BA), Florianópolis, São José da Ponta Grossa e Barra de Laguna (SC) e Porto Alegre (RS). A partir deste conhecimento, foram desencadeadas ações de controle da bancroftose, empreendidas primeiramente pelo Serviço Nacional de Malária que veio a se tornar Departamento Nacional de Endemias Rurais (DNERu) e, depois de 1970, pela Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM), com base no tratamento dos doentes e no combate ao inseto vetor. Com estas medidas, atualmente, no Brasil, a parasitose apresenta distribuição urbana e focal, sendo detectada em Recife e cidades da região metropolitana (PE), Maceió (AL) e Belém (PA), conforme mostrado na Fig. 35.9. Na região metropolitana de Recife (PE), especialmente Olinda, Jaboatão e Paulista, a parasitose está em expansão

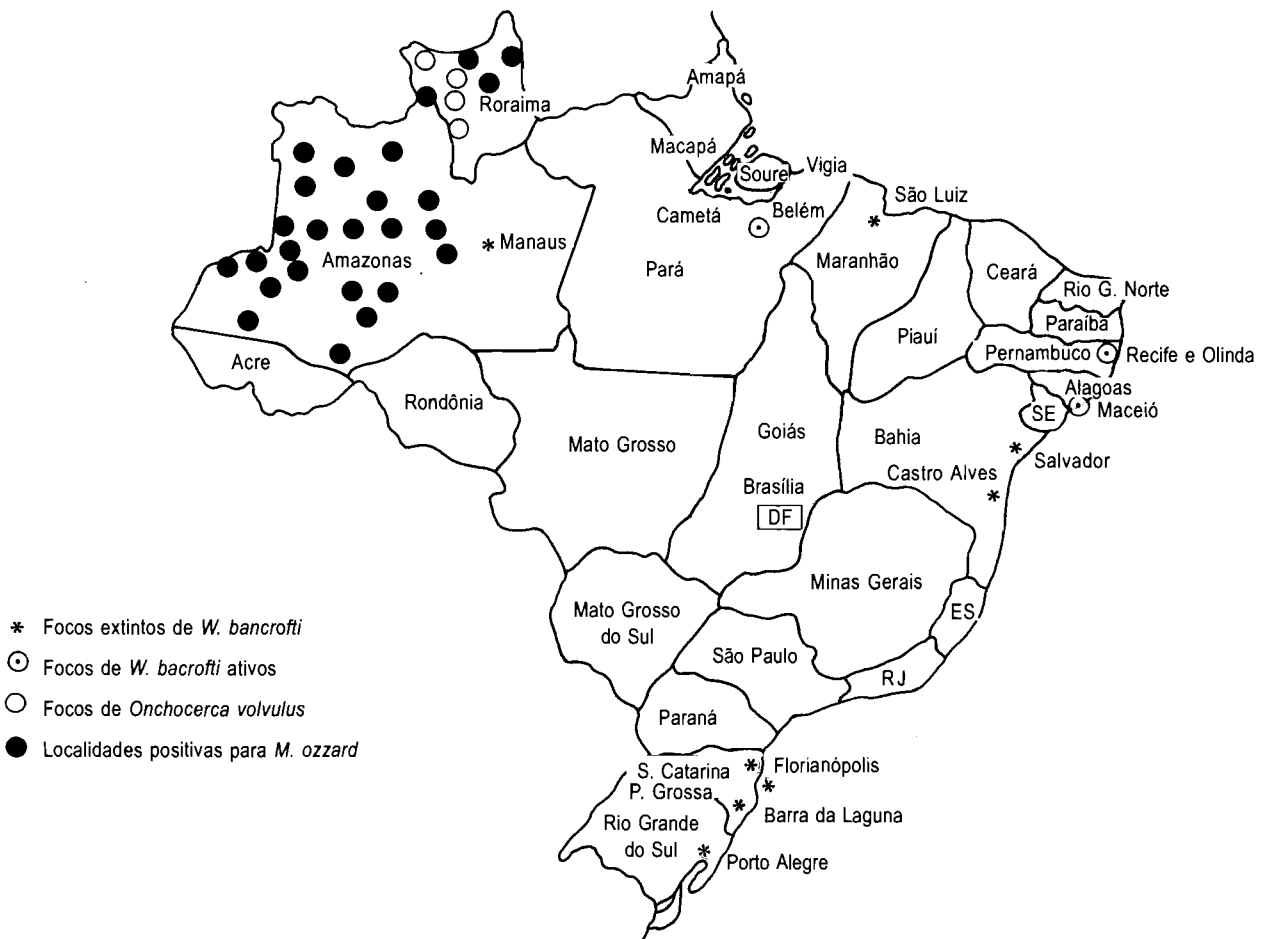



Fig. 35.9 — *Mapa da distribuição geográfica atualizada das filarioses humanas no Brasil (2003).*

com índices de microfilarêmicos variando de 2% até 15%, em comunidades de baixo nível socioeconômico. Em Maceió, onde no passado (1953) foi detectada a parasitose (0,3%), levantamento realizado em 1995 mostrou uma distribuição nitidamente focal, com apenas três bairros centrais e contíguos (Feitosa, Jacintinho e Pitanguinha) concentrando praticamente todos os casos e prevalência de até 5,3% na população de um dos bairros. No entanto, nos últimos anos, tem-se verificado uma redução significativa da porcentagem de microfilarêmicos na área endêmica de Maceió: em 1999, 0,74%; em 2000, 0,54%; em 2001, 0,49%; em 2002, 0,10% e, em 2003, 0,07%. Provavelmente, esta diminuição na prevalência se deve implementação de um programa de controle com detecção e tratamento de parasitados. Em Belém (PA), o índice de lâminas positivas continua em declínio (9,8% em 1951, 4,3% em 1962, 0,01% em 1993 e, 0,0% em 2003). Assim, a situação em Belém deve ser analisada por critérios definidos pela OMS, para verificação da interrupção da transmissão da parasitose no município.

Nas diferentes áreas endêmicas, a grande maioria dos parasitados não têm sintomatologia aparente, porém funcionam como fonte de infecção (microfilarêmicos assintomáticos) e, do ponto de vista epidemiológico, necessitam de atenção para evitar a dispersão da parasitose.

Os principais fatores que interferem na epidemiologia da *W. bancrofti* são:

- presença do mosquito doméstico *Culex quinquefasciatus*, conhecido como pernilongo, muriçoca ou carapanã: somente as fêmeas são hematófagas obrigatórias (em nosso meio, *Aedes aegypti* é refratário à transmissão);
- o ser humano como única fonte de infecção (ausência de animais reservatórios);
- temperatura ambiente elevada (25 a 30°C);
- umidade relativa do ar alta (80% a 90%): importante para o desenvolvimento das larvas nos mosquitos e penetração das mesmas na pele do hospedeiro humano;
- pluviosidade mínima de 1.300mm^3 por ano;
- altitude baixa (quase sempre ao nível do mar);
- tempo de residência na área endêmica;
- taxa de infectividade dos mosquitos vetores.

Profilaxia e Controle

Não existe um medicamento profilático para quem se encontra em áreas endêmicas, mesmo que por pequeno período de tempo. Deve ser evitado o contato humano-vetor. O controle tem com base principalmente três pontos básicos: tratamento de todas as pessoas parasitadas, combate ao inseto vetor e melhoria sanitária.

A primeira medida consegue-se com a ação do medicamento dietilcarbamazina. Em algumas áreas endêmicas, o

tratamento em massa conseguiu reduzir sensivelmente essa parasitose, com a administração de uma dose do medicamento de seis em seis meses ou anualmente a toda a população, sem se fazer previamente exames para indicação dos parasitados. Uma alternativa para o controle da filariose linfática é o uso de dietilcarbamazina associada ao sal de cozinha. O uso desta associação em comunidades endêmicas na Ásia e África tem levado a uma grande redução na microfilaremia, sem que a população apresente reações adversas aparentes.

O controle do inseto é difícil, mas, dependendo da região, pode-se tentar exterminar as larvas e os adultos. Há necessidade de colaboração da população, pois apesar dos insetos voarem até dois a três quilômetros, a maioria dos criadouros é de águas poluídas peridomiciliares. Contra as larvas podem-se usar larvicidas químicos, como organofosforados ou, no caso de resistência, carbamatos e piretróides. Também pode-se usar larvicidas biológicos, como *Bacillus sphaericus* ou *B. thuringiensis*. O uso desse tipo de larvicida deve ser incentivado, pois não provoca efeitos indesejáveis ao meio ambiente. Essas bactérias, após ingeridas pelas larvas, liberam uma toxina que afeta o tubo digestivo das mesmas, causando infecção generalizada e morte. Outra vantagem é que são seletivas, atuando apenas contra larvas de *Culex* e *Anopheles*. Já contra os insetos adultos, que se tornaram resistentes aos inseticidas de ação residual, usa-se o malathion e piretróides. Para proteção individual, devem-se usar repelentes, dormir sob mosquiteiros ou telar as janelas e portas das residências. Em algumas regiões, utilizam-se mosquiteiros impregnados com inseticida para aumentar a proteção. No Capítulo 43 — Culicidae, são dados mais detalhes sobre o transmissor, e no Capítulo 53, sobre o controle.

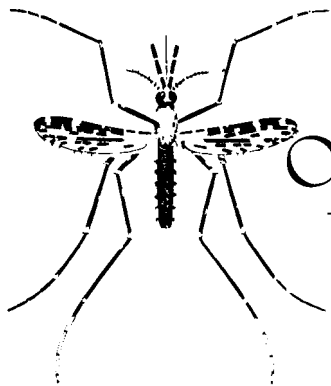
Devemos ter em mente que a educação e o saneamento ambiental constituem elementos importantes e permanentes para a redução desses insetos vetores, como também redução de várias parasitoses nas áreas urbanas.

É expectativa da OMS, a eliminação da filariose linfática como problema de saúde pública no mundo até o ano de 2020, com base em programas regionais e multissetoriais que vêm sendo desenvolvidos nos países endêmicos. Nas Américas, a natureza focal da infecção sugere que essa meta possa ser atingida antes da proposta global.

Tratamento

O tratamento da filariose bancroftiana é feito tendo-se três objetivos: 1) reduzir ou prevenir a morbidade em indivíduos com infecção ativa; 2) correção das alterações provenientes do parasitismo (edema, hidrocele); e 3) impedir a transmissão a novos hospedeiros.

Contra o parasito, o medicamento utilizado é o citrato de dietilcarbamazina (DEC). A dose usual recomendada pela OMS para tratamento individual é 6mg/kg/dia, via oral, durante 12 dias. Esse tratamento poderá ser repetido várias vezes, se necessário, até o desaparecimento da parasitemia. No tratamento em massa, realizado em áreas com elevada endemicidade, esse medicamento é usado em dose única de 6mg/kg de seis em seis meses ou anualmente. A DEC é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, atingindo pico sérico 1 ou duas horas após administração oral, mas seu mecanismo de ação ainda é desconhecido. Durante o tratamento, principalmente nos três primeiros dias, o paciente pode apresentar reações adversas devidas à desintegração dos parasitos (febre, cefaléia, dores no corpo e nas articulações, mal-estar, hematúria transitória), e reações locais, como linfangite, funiculite, orquite. Todas essas manifestações tendem a desaparecer espontaneamente, não sendo necessária a interrupção do tratamento. O fármaco leva a um rápido e marcante desaparecimento das microfilárias da circulação sangüínea, e o efeito é observado já nas primeiras horas após o início do tratamento. A DEC também possui considerável ação sobre os vermes adultos. Evidências diretas foram obtidas de pacientes que, após o tratamento, apresentavam reações nodulares locais nos linfáticos, onde foram encontrados vermes adultos mortos. Evidência indireta da ação sobre o verme adulto é o desaparecimento das microfilárias pós-tratamento. No entanto, às vezes nem todos os vermes são mortos, mesmo após repetidos tratamentos. A DEC também é o medicamento de escolha para os casos de eosinofilia pulmonar tropical, na qual acentuada melhora clínica ocorre poucos dias após o início do tratamento e a função pulmonar retorna ao normal se os danos no órgão não foram extensos. O uso da DEC diminui significativamente os quadros agudos e reduz o desenvolvimento de lesões obstrutivas (quando em fase inicial), mas pacientes com intensa hidrocele ou elefantíase não apresentam melhora após o tratamento. Tem-se tentado novos fármacos para o tratamento da parasitose. A ivermectina, um antibiótico semi-sintético de largo espectro, tem sido utilizado em diferentes regiões endêmicas. Esse medicamento é muito eficaz na redução da microfilaremia em dose única de 200-400µg/kg, mas não atua sobre os vermes adultos, não curando completamente a infecção. Tem-se observado que, meses após o tratamento com ivermectina, a microfilaremia reaparece em um grande número de pacientes. Outro medicamento que tem sido estudado para este fim, o albendazol, não tem efeito microfilaricida em curto prazo quando administrado em dose única. Mas, segundo a OMS, doses elevadas repetidas de albendazol podem matar vermes adultos de *W. bancrofti*, no entanto, mais estudos ainda são necessários. O albendazol pode não apresentar efeito filaricida mas é importante seu uso associado à DEC, devido ao seu amplo espectro de ação no combate às enteroparasitoses, tão presentes no meio em que se encontram os pacientes vitimados pela bancroftose (baixo nível socioeconômico e carência em saneamento básico). Ultimamente a OMS tem recomendado o tratamento do hospedeiro com duas drogas simultaneamente (DEC + ivermectina ou albendazol).

Para o tratamento do linfedema, recomenda-se intensiva higiene local, com uso de água, sabão e, quando necessário, administração de antibióticos, para combater infecções bacterianas que agravam o quadro. A higiene do membro afetado, fisioterapia ativa, drenagem postural, e uso de compressas leva a melhora do linfedema, mesmo aqueles avançados, diminuindo as chances de evolução para elefantíase. Deve-se regularmente exercitar o membro afetado, para promover o fluxo da linfa. Também se recomenda o uso de meias elásticas que, por compressão externa, ajudarão a reduzir o edema. O tratamento da hidrocele e quilocele deve ser feito cirurgicamente. Nos casos avançados de elefantíase de membros, escroto ou mama, a cirurgia plástica reconstrutora é indicada formalmente, mas o resultado em geral é insatisfatório.

Onchocerca volvulus e Outros Filarídeos Humanos

36

Gilberto Fontes
Eliana Maria Maurício da Rocha

BRUGIA MALAYI E *BRUGIA TIMORI*

Estes parasitos também são causadores da filariose linfática humana, mas não são encontrados no Brasil, nem nas Américas.

A *Brugia malayi* (Bucley & Edeson, 1956) é encontrada no sul e sudeste da Ásia, e no Pacífico Oriental, principalmente na China, Índia, Indonésia, Malásia, Filipinas, Tailândia e Vietnã. A *Brugia timori* (Partono, 1977) é encontrada no leste da Indonésia e na ilha de Timor.

A *B. malayi* pode ser encontrada parasitando humanos, primatas, animais domésticos (principalmente gatos) e animais silvestres, enquanto a *B. timori* só é encontrada parasitando humanos. Os vermes adultos, de ambas as espécies, têm aspecto branco leitoso e são encontrados nos vasos linfáticos dos hospedeiros; os machos medem em torno de 2cm e as fêmeas medem aproximadamente 5cm, com aspecto semelhante à *W. bancrofti*. As microfilárias também apresentam "bainha" e são diferenciadas de acordo com dimensões, espaços cefálicos e núcleos caudais. As microfilárias de *B. malayi* medem em torno de 230µm de comprimento, podem se apresentar no sangue periférico do hospedeiro sob a forma periódica noturna (maior prevalência) ou sob as formas subperiódica ou aperiódica (menos comum), dependendo da área endêmica. A forma periódica noturna é transmitida por insetos dos gêneros *Anopheles* e *Mansonia*, e a forma subperiódica ou aperiódica é transmitida por insetos dos gêneros *Mansonia* e *Coquillettidia*. A *B. timori* apresenta periodicidade noturna de suas microfilárias no sangue periférico do hospedeiro e é transmitida exclusivamente po insetos do gênero *Anopheles*. O ciclo biológico desses parasitos é semelhante ao da *W. bancrofti*.

A patologia destas duas espécies em humanos é similar à causada pela *W. bancrofti*, exceto que alterações genitais são muito raras e as renais não são verificadas no parasitismo pelo gênero *Brugia*. Os sintomas causados por *Brugia* aparecem mais cedo que aqueles causados por *W. bancrofti*. O diagnóstico e o tratamento são semelhantes aos da *W. bancrofti*.

ONCHOCERCA VOLVULUS

A *Onchocerca volvulus* (Leuckart, 1893) é um filarídeo do tecido subcutâneo humano, sendo encontrado em 35 países: 28 na África (ao sul do Saara), um na Península Arábica (Iêmen) e seis nas Américas. A oncocercose atinge cerca de 18 milhões de pessoas no mundo (99% na África), das quais aproximadamente 270 mil são cegas, devido ao parasitismo. Em vista disso, essa doença é considerada pela Organização Mundial de Saúde como uma grave endemia, sendo um obstáculo para o desenvolvimento socioeconômico. A oncocercose é também conhecida como "cegueira dos rios", devido a sua mais séria manifestação e porque, nas áreas endêmicas, o vetor é abundante em áreas férteis próximas de rios. Este filarídeo é conhecido nas Américas desde 1915, quando foi encontrado na Guatemala. Posteriormente, foi encontrado também no México e na Venezuela. Em 1970, foi descrito um foco na Colômbia. No Brasil, o primeiro caso autóctone foi descrito por Bearzoti e cols. (1967), que removeram dois nódulos contendo vermes adultos na cabeça de uma criança, filha de missionários americanos que viviam entre os índios Yanomami, no norte do Brasil.

BIOLOGIA

Os parasitos vivem enovelados em oncocercomas ou nódulos fibrosos subcutâneos. Há, geralmente, um casal de vermes adultos em cada nódulo, cuja localização é variável: nos pacientes do México e da Guatemala, os nódulos são encontrados principalmente no couro cabeludo; na Venezuela, Colômbia e em países da África, são vistos no tronco, nádegas e cotovelos. No Brasil, a localização dos oncocercomas depende da região endêmica. Assim, nas regiões montanhosas, onde o vetor é o *Simulium guianense*, os nódulos são mais freqüentes da cintura para baixo, local da picada dos insetos; nos vales do rio Toototobi, onde o vetor é o *S. oyapockense*, que pica no tórax, pescoço e cabeça, os oncocercomas são mais freqüentes nestas partes do corpo. Um casal de vermes adultos vive aproximadamente 14 anos.

As fêmeas medem entre 40 e 50cm e os machos entre 2 e 4cm. As microfilárias não apresentam bainha (Capítulo 35 — Fig. 35.2) e medem cerca de 300µm de comprimento. Circulam nos linfáticos superficiais e no tecido conjuntivo da pele, mas podem ser encontradas também na conjuntiva bulbar do hospedeiro humano. Permanecem nesses locais por até 24 meses, não apresentam periodicidade e podem, em alguns casos, alcançar o sangue, sendo encontradas no baço, nos rins e também no sedimento urinário.

O ciclo biológico do parasito (heteroxênico) ocorre entre humanos e dípteros do gênero *Simulium*, popularmente conhecidos como "borrachudo" ou "pium". As espécies vetoras na Amazônia são: *S. guianense* (maior responsável pela transmissão), *S. incrustatum* nas regiões de elevadas altitudes; *S. oyapockense* e *S. roraimense* nas regiões mais baixas (ver Capítulo 44). O *S. exiguum*, com ampla distribuição geográfica, é considerado vetor da oncocercose nas regiões baixas e localidades hipoendêmicas. As fêmeas destes dípteros são hematófagas, mas sugam também o líquido tissular, ocasião em que ingerem as microfilárias que irão se desenvolver até larva infectante (L_3). Este desenvolvimento no hospedeiro invertebrado ocorre em cerca de 10 a 12 dias em condições adequadas de temperatura (25-30°C) e umidade relativa do ar em torno de 80%. As larvas infectan-tes alcançam a probóscida do vetor e, na ocasião de um repasto sangüíneo, irão atingir um novo hospedeiro, dando origem a vermes adultos no tecido subcutâneo, aproximadamente um ano após a infecção. Um casal de vermes adultos vive aproximadamente 12 anos e cada fêmea poduz milhões de microfilárias, cuja longevidade é de até 24 meses (Fig. 36.1).

PATOGENIA

As alterações provocadas pela oncocercose, causadas principalmente pelas microfilárias, podem variar muito, ocorrendo desde portadores assintomáticos até pacientes com lesões cutâneas e oculares graves. A morbidade é mais freqüente em comunidades com prevalência de parasitados maior que 60%. As principais manifestações da parasitose, que ocorrem um a três anos após a infecção, são:

Oncocercomas

Os helmintos são envolvidos por uma cápsula de tecido fibroso, formando os nódulos subcutâneos (oncocercomas), que medem desde alguns milímetros até 3cm ou mais de diâmetro (Fig. 36.2). São bem delimitados e, geralmente, são livres e móveis. Nos oncocercomas, em geral, é visto apenas um casal de vermes, mas podem ocorrer vários, e nos tecidos conjuntivo e subcutâneo adjacentes também são encontradas microfilárias. Enquanto os parasitos estão vivos, o maior problema do oncocercoma é estético. Quando estes vermes morrem, há intenso processo inflamatório, dor, calcificação e aparecimento de fibrose. O diagnóstico diferencial deve ser feito quando houver presença de nódulos e lesões dermatológicas. Oncocercomas devem ser diferenciados das adenopatias.

Oncodermatite ou Dermatite Oncocercosa

É causada, principalmente, pela migração das microfilárias através do tecido conjuntivo da pele. É uma dermatite eczematóide extremamente pruriginosa seguida, às vezes, de liquenificação, perda de pigmento e atrofia da pele (Figs. 36.3 e 36.4A). Segundo Moraes e cols. (1974), existe relação entre o número de microfilárias e o grau da reação cutânea, ou seja, as zonas de pele aparentemente normais contêm poucas ou nenhuma microfilária; as pápulas e zonas liquenificadas, um número maior, proporcional à intensidade das manifestações; e as lesões antigas, representadas por fibrose e despigmentação cutânea, um número novamente muito baixo. Essas manifestações cutâneas só ocorrem após a morte das microfilárias, pois enquanto estão vivas não há lesão de derme evidente.

Lesões Oculares

Constituem a mais séria manifestação da oncocercose. São lesões irreversíveis dos segmentos anterior e posterior do olho, resultando em sério comprometimento da visão e podendo levar à cegueira completa. Antes da cegueira total, podem aparecer outros distúrbios, como cegueira noturna, redução do campo visual periférico e diminuição da acui-

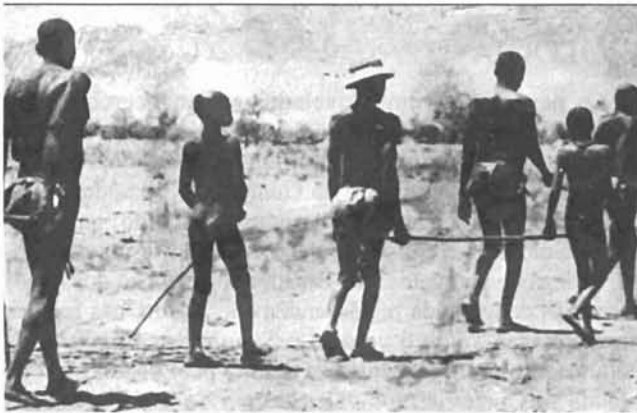



Fig. 36.1 — Onchocerca volvulus: *crianças guiando cegos em uma vila africana, mostrando o sério problema desta parasitose em algumas regiões. (Tropical Diseases — WHO.)*

Fig. 36.2 — *Índio Yanomami com um oncocercoma na cabeça. (Gentileza dos Profs. Mário de Moraes, Habib Fraiha e Geovane Chaves.)*

Fig. 36.3 — Onchocerca volvulus: *liquenificação cutânea em índio Yanomami, provocada pela presença de microfilárias. (Gentileza de Dr. Giovanini E. Coelho, FNS, 1999.)*

dade visual. Com exceção do cristalino, todos os tecidos do olho podem ser invadidos pelas microfilárias, que são encontradas também na câmara anterior. As microfilárias, ao morrem, determinam na córnea a alteração ocular mais comum e precoce na oncocercose, conhecida como ceratite *punctata*, que se agrava levando à opacificação da córnea e perda da visão. A princípio, apenas pontos esparsos, esbranquiçados, indicam o acometimento do órgão pelas microfilárias. Com o passar dos anos e a invasão de novas microfilárias, as lesões se expandem (Fig. 36.4-2). As lesões oculares (deficiência visual total ou parcial) só aparecem em regiões de endemicidade alta e em pacientes com parasitismo intenso.

Lesões Linfáticas

Pode ocorrer infartamento dos linfonodos próximos das lesões cutâneas ricas em microfilárias, com adenopatias. Se a obstrução linfática for muito intensa e demorada, pode ocorrer edema linfático e fibrose nas áreas atingidas.

Disseminação

As microfilárias podem cair na corrente sangüínea via sistema linfático e se disseminar para várias partes do corpo, sendo encontradas nos glomérulos renais (podendo ser eliminadas pela urina), líquido cérebro-espinhal, atingindo a glândula pituitária, nervo óptico, cerebelo. Talvez a corrente sangüínea seja a via por onde as microfilárias atingem ao globo ocular. As conseqüências da disseminação das microfilárias pelos diversos órgãos ainda não estão bem esclarecidas, mas poderiam estar relacionadas com as reações inesperadas após a terapêutica, como vertigens, desmaios, tosse com muco e urticária.

DIAGNÓSTICO

Pela sintomatologia do paciente e dados epidemiológicos pode-se suspeitar da infecção, mas o diagnóstico laboratorial confirma a parasitose. Como a microfilária de *O. volvulus* não é, rotineiramente, encontrada no sangue, o exame deste por gota espessa não é utilizado para o diagnóstico da oncocercose. O melhor método é a retirada de um fragmento superficial da pele ("retalho cutâneo") da região escapular e/ou do quadril ou da região do corpo mais afetada. Esse fragmento, retirado com um esclerótomo, é incubado por 30 minutos em gotas de solução fisiológica sobre uma lâmina de vidro e coberto com uma lamínula. Em alguns minutos, as microfilárias abandonam o fragmento de pele, sendo vistas ao microscópio movimentando-se ativamente.

Fig. 36.4 — Onchocerca volvulus: *A — liquenificação cutânea, provocada pela presença de microfilárias (WHO — Scientific Publication nº 298, 1974); B — opacificação da córnea (devido a microfilárias), causando cegueira. (Rassi e cols., 1978.)*

Microfilárias de *Mansonella ozzardi* podem estar nos capilares sangüíneos do retalho cutâneo, dificultando o diagnóstico. Em caso de dúvidas, deve-se corar as microfilárias pelo Giemsa e examinar as diferenças morfológicas (ver Fig. 35.1 e 35.2).

Exames oftalmológicos. São de grande valia para verificar a presença de lesões e microfilárias. Com auxílio de uma lâmpada de fenda podem-se identificar microfilárias no humor aquoso e câmara anterior do olho.

Teste de Mazzotti. Quando não se consegue demonstrar o parasito por métodos convencionais, pode-se utilizar o teste de Mazzotti (diagnóstico de infecções inaparentes ou assintomáticas). O teste de Mazzotti consiste em administrar, por via oral, 50mg de dietilcarbamazina ao paciente, aguardar algumas horas e verificar o aparecimento de prurido, edema e dermatite, que indicam a oncocercose, pois estas reações alérgicas do hospedeiro são causadas pela morte de microfilárias na pele. Estas reações podem permanecer por até 24 horas. O teste não deve ser utilizado em indivíduos com parasitismo evidente e deve ser realizado com acompanhamento médico.

Exames sorológicos. Não existe uma técnica com boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico. A padronização de um método imunológico evitaria o doloroso exame do "retalho cutâneo", e também poderia medir os resultados de programas de controle e eficácia do tratamento.

EPIDEMIOLOGIA

A oncocercose tem uma ampla distribuição em países da África (ao sul do Saara) e, nas Américas, é encontrada no México, Guatemala, Venezuela, Colômbia, Equador e norte do Brasil. Na epidemiologia da parasitose, existem três elos fundamentais: o homem doente, que é fonte de infecção, o

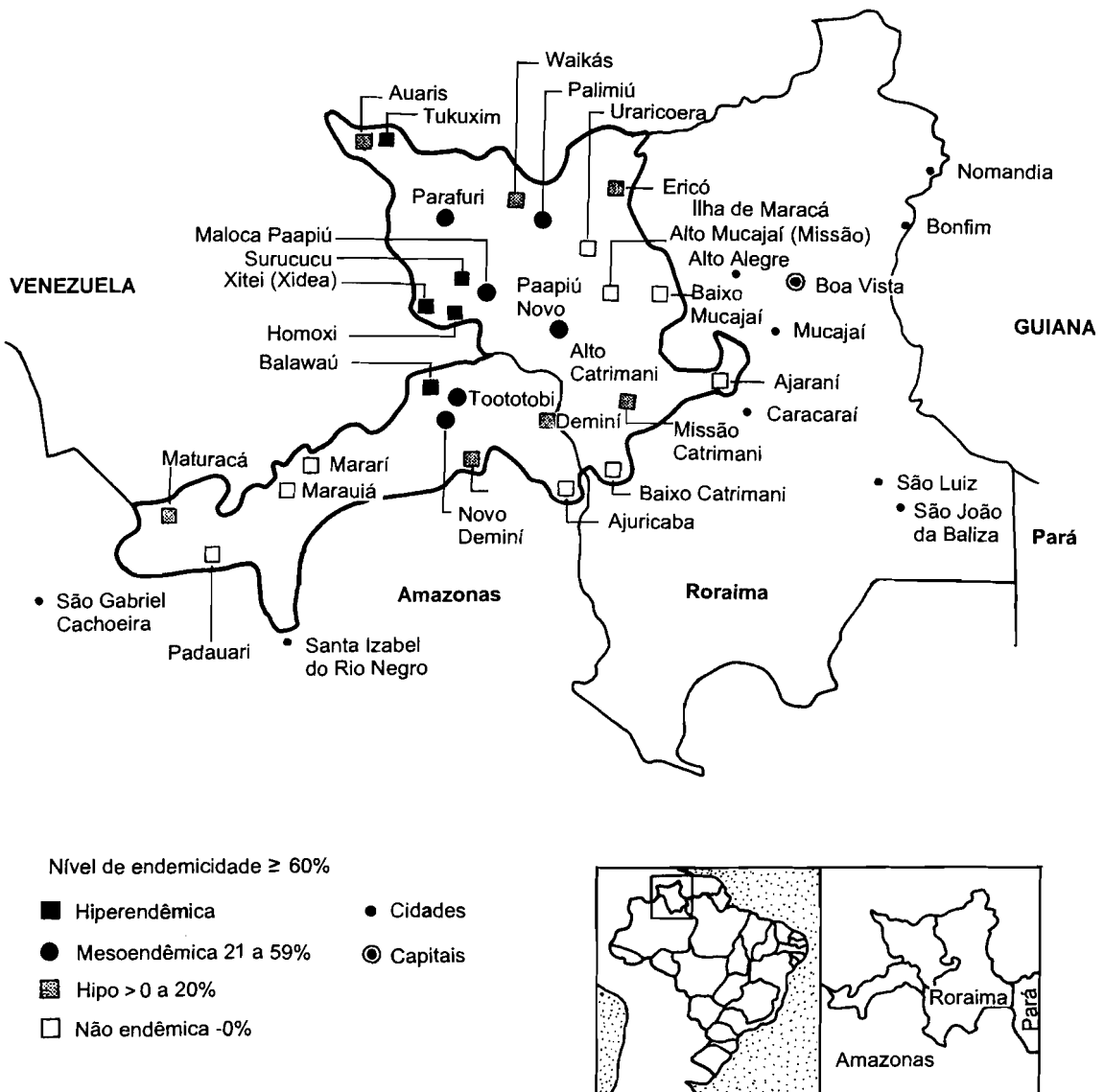



Fig. 36.5 — *Distribuição geográfica da* Onchocerca volvulus *no Brasil (1999), Distrito Sanitário Yanomami: norte do Amazonas e Roraima. Notar os diferentes níveis de endemicidade (gentilmente fornecido pelo Dr. Giovanini E. Coelho, FNS).*

Simulium, que é o transmissor, e o homem suscetível. Quanto ao homem doente, é sabido que apenas aquele que apresenta um índice de microfilariodermia superior a cinco microfilárias por miligrama de pele é considerado fonte de infecção eficiente. A oncocercose pode se instalar em qualquer indivíduo, independentemente de raça, idade e sexo. É mais rara antes do quarto ano de vida, e a prevalência eleva-se nas populações acima desta idade até os 30 anos, mantendo-se estacionária ou declinando lentamente nos mais velhos. O grau de endemicidade numa região está relacionado com a proximidade de criadouros de *Simulium*, que são principalmente águas encachoeiradas (ver Capítulo 41). Na África, onde o vetor é o *S. damnosum, O. volvulus* já foi encontrada parasitando também gorilas e chimpanzés; no Brasil e nos demais países americanos, este filarídeo só foi detectado no homem.

Em nosso país, os focos estão restritos aos indígenas Yanomami no norte do Estado do Amazonas (área do rio Toototobi) e em Roraima (ao longo do rio Avaris e na serra dos Surucucus), que se relacionam com os focos do sul da Venezuela.

Em estudo realizado em 1973 por Moraes, Fraiha & Chaves, entre os Yanomami, na região do rio Toototobi (AM), foram encontrados 62,6% infectados entre 91 índios examinados pela biópsia de pele; 38,1% apresentavam oncocercomas e dois já apresentavam lesões oculares. Ao estudarem 57 índios na serra dos Surucucus (Roraima), empregando dupla biópsia de pele, 95% estavam parasitados. Esses e outros estudos, na época, comprovaram a existência da oncocercose no Brasil, na região Yanomami, principalmente em torno da serra do Parima, fronteira com a Venezuela. Recentemente, com a criação do Distrito Sanitário Yanomami, a Fundação Nacional de Saúde (FNS) implantou o Programa para Eliminação da Oncocercose no Brasil, tratando com ivermectina e acompanhando os indígenas parasitados. Dentro deste Programa, Coelho e cols. (1998) examinaram 3.974 indígenas, nas 200 comunidades Yanomami existentes, encontrando 78 comunidades hiperendêmicas (prevalência >60%); 37 comunidades mesoendêmicas; 57 comunidades hipoendêmicas e 28 comunidades sem parasitados (Fig. 36.5). As comunidadades com maiores prevalências foram: Xitei (97,9% de exames positivos), Homoxi (88,7%), Tukuxim (85,3%), Surucucu (80,6%), Balawaú (76,6%).

Existe o risco de disseminação desta parasitose para outras regiões do Brasil, uma vez que, na área dos índios Yanomami, principalmente na serra dos Surucucus, há grandes jazidas minerais ricas em ouro, diamante e cassiterita, que são freqüentemente invadidas por garimpeiros que permanecem algum tempo, se deslocando depois para diferentes partes do país. Como a microfilária da *O. volvulus* é capaz de sobreviver vários meses no hospedeiro, o parasito pode se dispersar, caso encontre um bom vetor em outras áreas. O encontro de um caso autóctone, diagnosticado em 1986, em Minaçu (GO), localizada a 2.000 km da reserva Yanomami, mostra a possibilidade de novos focos virem a se formar no Brasil.

PROFILAXIA

A profilaxia da oncocercose é extremamente difícil, trabalhosa e lenta. Consiste no tratamento dos parasitados com terapêutica adequada e combate ao "borrachudo" com o uso de inseticidas biodegradáveis, como Abate e Metoxyclor, o que é difícil devido aos tipos de criadouros, representados pelos rios com cachoeiras e corredeiras (ver Capítulo 44). Deve-se fazer a proteção do homem sadio com uso de repelentes e roupas adequadas, o que não é fácil devido às condições sociais e climáticas das regiões endêmicas. Para se evitar a disseminação da parasitose, é necessário o exame de toda pessoa que tenha tido contato prolongado com os índios Yanomami, como garimpeiros, soldados do exército e missionários.

TRATAMENTO

Até o final dos anos 80, o tratamento da oncocercose em larga escala era impraticável, pois os compostos disponíveis (dietilcarbamazina, suramina) eram dispensados sob estrito controle médico, devido às sérias reações adversas que comprometiam, inclusive, a vida dos pacientes. A ivermectina, um antibiótico macrolídeo semi-sintético, inicialmente era usada exclusivamente em parasitologia veterinária, sendo liberada para uso em humanos em 1987. Desde então é o medicamento de escolha para o tratamento da oncocercose. A ivermectina estimula a liberação do ácido gama amino butírico (GABA) nas terminações nervosas, favorecendo sua fixação no nível dos receptores, interferindo na transmissão de impulsos nervosos, determinando a eliminação dos parasitos. Em dose única de 200µg/kg (via oral) destrói as microfilárias, impedindo a ampliação das lesões cutâneas e também atenuando ou impedindo o acometimento do globo ocular. Quando há destruição de microfilárias na pele ou tecidos do olho, o paciente pode apresentar reações gerais (edemas, pruridos, febre, mialgia, cefaléia, vômito, dispnéia), porém menos pronunciadas que as provocadas por outros medicamentos. Embora a ivermectina seja eficaz contra microfilárias, parece ter efeitos limitados sobre os vermes adultos. O tratamento com dose semestral de 200µg/kg é suficiente para prevenir o desenvolvimento de lesões oculares. Também tem sido recomendada em campanhas profiláticas, e seu emprego em doses semestrais/anuais, juntamente com medidas de combate ao vetor, tem reduzido a incidência da doença nas regiões endêmicas.

Apesar de as reações adversas observadas nos pacientes serem mais brandas que as causadas por outros medicamentos, o uso da ivermectina é contra-indicado em gestantes ou lactentes.

MANSONELLA OZZARDI

A *Mansonella ozzardi* (Manson, 1897) é um filarídeo humano encontrado unicamente nas Américas, sendo detectados focos no México, Panamá, Guatemala, ilhas do Caribe, Colômbia, Venezuela, Guiana, Suriname, Peru, Bolívia, norte da Argentina e Brasil. Em nosso país, é encontrada no Amazonas, no alto do rio Negro e ao longo do rio Solimões, principalmente entre os índios Tikuna, e em Roraima, entre indígenas do rio Auaris. Nas áreas endêmicas, a prevalência costuma ser elevada e aumenta com a idade.

A fêmea mede entre 6 e 8cm de comprimento, e o macho entre 2,5 e 3cm. Os vermes adultos são encontrados no me-

sentério, no tecido conjuntivo subperitoneal, e membranas serosas da cavidade abdominal do hospedeiro humano. As microfilárias são pequenas (aproximadamente 200µm), não possuem "bainha" (ver Capítulo 35 — Fig. 35.6) e são encontradas no sangue periférico, sem apresentar periodicidade. Como também podem ser encontradas em capilares no tecido subcutâneo de parasitados e deve-se fazer o diagnóstico diferencial com microfilárias de *O. volvulus*.

O ciclo biológico envolve humanos e insetos. A transmissão é feita por dípteros do gênero *Culicoides* (mosquito pólvora) na América Central e ilhas do Caribe. Na América do Sul, os transmissores são simulídeos (borrachudos) e, no Brasil, a espécie incriminada é o *Simulium amazonicum*, mas suspeita-se que o *S. guianense* e o *S. oyapockense* também estejam envolvidos na transmissão em nosso país. Nos hospedeiros invertebrados, as microfilárias se desenvolvem, entre uma e duas semanas, até larva L_3 infectante que irão atingir o hospedeiro vertebrado em um próximo repasto sangüíneo.

A maioria das pessoas infectadas é assintomática. Entretanto, o parasito pode causar no hospedeiro febre, cefaléia, dores articulares, frieza nas pernas, adenite inguinal e placas eritematopruriginosas. O paciente pode apresentar eosinofilia sangüínea, e os sintomas são mais evidentes em indivíduos com alta parasitemia. O diagnóstico e a terapêutica são semelhantes aos da *W. bancrofti*. Nas áreas endêmicas, a maioria dos casos não é tratada, pois os infectados normalmente não apresentam sintomas.

MANSONELLA PERSTANS E *MANSONELLA STREPTOCERCA*

A *Mansonella perstans*, conhecida anteriormente como *Dipetalonema perstans* (Manson, 1891), é encontrada na África tropical, onde tem ampla distribuição, e nas Américas (no Panamá, Venezuela, Guiana e Suriname, Trinidad e Tobago). O macho mede em torno de 4cm e a fêmea aproximadamente 8cm. Os vermes adultos vivem no mesentério e a cavidade peritoneal de humanos e algumas espécies de macacos. As microfilárias medem em torno de 200µm, não possuem "bainha" e são encontradas no sangue periférico sem apresentar periodicidade (Capítulo 35 — Fig. 35.2). Diferem das microfilárias de *Mansonella ozzardi*, pois estas apresentam os núcleos caudais em uma fileira e a *M. perstans* em duas fileiras atingindo a extremidade caudal, que é mais grossa. A transmissão é feita por dípteros do gênero *Culicoides* e o ser humano é a principal fonte de infecção, ainda que alguns símios africanos sejam considerados reservatórios. A maioria das infecções é assintomática. Em alguns casos, o portador pode apresentar reações alérgicas, edemas, prurido cutâneo, dores no corpo e articulações. O diagnóstico é semelhante ao da *W. bancrofti*.

A *Mansonella streptocerca*, conhecida anteriormente como *Dipetalonema streptocerca*, é encontrada em áreas de florestas tropicais no oeste e centro da África. É ocasionalmente responsável por irritação da pele, mas geralmente é apatogênica. Os vermes adultos fêmeas medem em torno de 2,5cm de comprimento e os machos em torno de 1,7cm, e vivem na derme e no tecido subcutâneo de macacos e humanos, de preferência nas costas. As microfilárias, sem bainha, medem em torno de 210µm de comprimento (Capítulo 35 — Fig. 35.2), não circulam no sangue e são encontradas no tecido subcutâneo, podendo ser confundidas com *O. volvulus*. Para o diagnóstico diferencial, a característica marcante é que a microfilária de *M. streptocerca* possui cauda grossa e encurvada, tipo gancho. Os hospedeiros invertebrados são dípteros *Culicoides*.

DIROFILARIA IMMITIS

A *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) é um filarídeo encontrado em cães, lobos, raposas e felídeos, atingindo eventualmente humanos (hospedeiros acidentais). O parasito tem ampla distribuição, ocorrendo em áreas tropicais, subtropicais e temperadas. Nos hospedeiros definitivos, os vermes adultos têm como hábitat o coração (ventrículo direito) e a artéria pulmonar, e as microfilárias, sem bainha, medindo entre 220 e 330µm de comprimento e cauda pontiaguda, são encontradas no sangue sem periodicidade. Os vermes adultos machos medem aproximadamente 16cm de comprimento e as fêmeas em torno de 30cm (Fig. 36.7). Os hospedeiros intermediários são mosquitos dos gêneros *Culex*, *Aedes*, *Mansonia*, *Anopheles* e *Psorophora*, os quais se infectam quando se alimentam em cães parasitados. As microfilárias ingeridas se transformam em larvas L_3 infectantes 10 a 15 dias após a infecção do vetor. O diagnóstico em cães é realizado pela pesquisa de microfilárias no sangue e o tratamento é feito com a ivermectina. A freqüência da zoonose em cães, em nosso país, é pouco estudada; no entanto, estudos recentes mostram prevalências de 13,6%, 24,8% e 2,1% nas cidades do Rio de Janeiro, Niterói e Maceió, respectivamente. Em humanos, os parasitos raramente atingem a fase adulta e os vermes imaturos que morrem no coração são carreados para os pulmões, através da artéria pulmonar, podendo produzir nódulos e sintomas de embolismo, causando a dirofilariose pulmonar humana. Esta infecção já foi descrita em alguns países do sul da Europa, Ásia e Américas, e 241 casos reportados na literatura, 133 são nos EUA e 29 no Brasil, mas acredita-se que esta parasitose seja subdiagnosticada em nosso meio. O diagnóstico diferencial entre dirofilariose pulmonar humana e outras patologias pulmonares graves como neoplasias é necessário, uma vez que evita cirurgias desnecessárias (Figs. 36.6 e 36.7).

Fig. 36.6 — *Microfilária de* Mansonella ozzardi *em gota espessa de sangue. Observar a ausência de "bainha". (Original dos Profs. Gilberto Fontes e Eliana M. M. da Rocha).*

LOA LOA

A *Loa loa* (Cobbold, 1864) é um filarídeo que tem como hábitat o tecido subcutâneo humano e é responsável pelo aparecimento de tumores temporários conhecidos como "tumores de Calabar". O parasito é encontrado em áreas de floresta no oeste e centro da África, ao sul do Saara. Os vermes adultos machos medem em torno de 3cm de comprimento e as fêmeas entre 5cm e 7cm. As microfilárias possuem "bainha", apresentam periodicidade diurna no sangue periférico; medem entre 230-250µm de comprimento e são semelhantes às de *W. bancrofti*, mas seus núcleos vão até a extremidade caudal. Os hospedeiros invertebrados são tabanídeos (mutucas) do gênero *Chrysops* (somente as fêmeas são hematófagas). As microfilárias, após ingeridas pelos vetores, desenvolvem-se até larvas de terceiro estágio (10-12 dias) que serão transmitidas a novos hospedeiros pela picada. O período pré-patente é em torno de um ano e os vermes adultos vivem até 10 anos, com tendência a migrar através do tecido subcutâneo (tronco, pernas, braços, mãos). Quando estão parados, provocam reação inflamatória localizada, edema e tumores dolorosos, os quais desaparecem quando o verme se move. As microfilárias e os vermes adultos também podem atingir a câmara anterior do olho, provocando lesões graves. O diagnóstico é feito pelo encontro de microfilárias no sangue ou através de exames oftalmológicos. O tratamento é semelhante ao da filariose linfática.

No Brasil, em 1979, em Pirapora (MG), foram encontrados estrangeiros portando essa filária, mas nenhum caso autóctone foi diagnosticado. Esse dado mostra como é importante a adaptação do parasito ao vetor. Sabe-se que existem 64 espécies de *Chrysops* nas Américas e que aqui aportaram numerosos pacientes africanos durante o tráfico de escravos, sem que a doença tenha se instalado.

DRACUNCULUS MEDINENSIS

O *Dracunculus medinensis* (Lineu, 1758) é um filarídeo do tecido subcutâneo humano, encontrado na África e Ásia. No tempo da escravidão ocorreu um foco em Feira de Santana (BA), extinto posteriormente. Este Nematoda, também conhecido como filária-de-medina, é o maior dos parasitos teciduais que afetam o ser humano. A fêmea adulta, que pode carregar de um a três milhões de embriões ou microfilárias, mede em torno de 100cm de comprimento e 2mm de largura e o macho, aproximadamente 5cm.

Os vermes se localizam nas pernas, mas podem ser encontrados em outras partes do corpo que, com freqüência, entram em contato com a água. Quando as fêmeas estão grávidas, deixam o tecido subcutâneo do hospedeiro e migram para o derma, onde formam uma pápula, que se torna vesiculada e finalmente se rompe, causando uma úlcera. Na ocasião em que o hospedeiro humano, com esta vesícula rompida, entra na água, a fêmea do parasito exterioriza sua cabeça e a porção anterior do corpo, onde se encontra o útero; este forma uma hérnia que, em contato com a água, se rompe e libera os embriões. Quando o hospedeiro sai da água, a fêmea do parasito se retrai e, no momento em que o paciente entra novamente na água, o processo se repete, com a liberação de embriões que nadam e são ingeridos por pequenos crustáceos *Cyclops* (0,5mm a 2mm de comprimento), que são os hospedeiros intermediários do parasito. Os embriões perfuram a parede do trato digestivo do *Cyclops*, se fixam nos músculos do abdome e se transformam em larvas infectantes 10 a 15 dias depois. O ser humano se infecta somente ao ingerir água contendo *Cyclops* com larvas infectantes. Estas larvas penetram na parede do intestino do hospedeiro e migram para o tecido subcutâneo, onde se desenvolvem em vermes adultos. Cerca de um ano após a infecção, as fêmeas grávidas, cheias de embriões, começam a migrar pelo corpo do hospedeiro, dando origem aos sintomas característicos da dracunculíase. Essas migrações causam dores fortes, especialmente nas áreas ao redor das articulações. Freqüentemente, antes das formações das vesículas, ocorrem prurido local intenso, eritema, urticária e edema. Quando o verme emerge perfurando a pele, uma dor intolerável é acompanhada de febre, náusea e vômitos. Se uma pessoa infectada caminha por uma fonte de água, uma

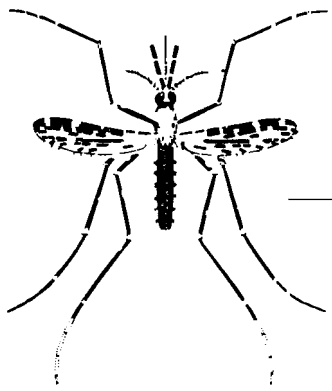
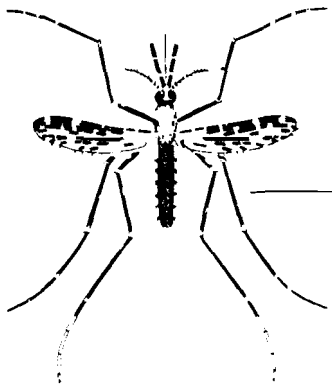
Fig. 36.7 — *Coração e pulmão de cão com vermes adultos de* Dirofilaria immitis *(gentileza de Wendell A. Pinheiro de Almeida).*

terrível sensação de queimadura, causada pela emergência do verme, é relatada.

Quando os vermes não conseguem alcançar a pele e morrem, há desintegração e calcificação dos mesmos, e o paciente apresenta sintomas alérgicos. Nas vesículas formadas na pele, os vermes liberam substâncias tóxicas, que provocam irritação e inflamação local. Séria infecção bacteriana secundária freqüentemente ocorre após a ruptura acidental e morte do verme.

Os nativos africanos retiram os parasitos adultos enrolando-os lentamente com pinças de pau. Não existe terapêutica específica, mas pode-se usar thiabendazol por via oral, que estimula a saída espontânea dos vermes ou permite que os mesmos sejam extraídos com maior facilidade.

Apenas os humanos são responsáveis pela manutenção do frágil ciclo de transmissão deste parasito. É possível quebrar a transmissão aplicando medidas simples, como filtração sistemática da água usada para beber, eliminando o *Cyclops*. Também se deve impedir que parasitados se banhem ou mergulhem os pés em fontes de água usadas para beber pela comunidade.

Em 1998, a Organização Mundial de Saúde (OMS) conferiu certificado de erradicação a 109 países que eram considerados endêmicos para dracunculíase. Os esforços do Programa de Erradicação da OMS valeram a pena e, atualmente, a transmissão está confinada a apenas 14 países africanos (77.223 casos em 2000), e seis deles apresentaram menos de 100 casos cada em 2000. Entre os países de maior endemicidade se incluem o Sudão, com 73% dos casos, Nigéria e Gana. Na Ásia, único foco, representado pelo Iêmen, não tem casos relatados desde 1997.

Artrópodes 4

Filo Arthropoda

37

David Pereira Neves

INTRODUÇÃO

O nome *Arthropoda* significa pés articulados (*podos* = pés; *arthro* = articulação). É o filo que apresenta o maior número de indivíduos do reino animal, possuindo hoje mais de 1.500.000 espécies já descritas. Possuem simetria bilateral, com esqueleto externo (exoesqueleto) formado pelo tegumento. Este, por sua vez, compreende a epiderme e a cutícula. O tegumento, sendo a camada externa dos artrópodes, possui as funções de proteção, sustentação e impede a perda de água. A cutícula é secretada pela epiderme que, quando recente, é flexível, mole; entretanto, passado algum tempo após a secreção, torna-se esclerotisada, principalmente pelo enrijecimento da quitina, que é a porção mais externa da cutícula. Em algumas articulações, a cutícula permanece flexível, não apresentando quitina (não é esclerotisada) mas sim a resilina, que é elástica. A existência de quitina rígida (exoesqueleto) impede o crescimento contínuo do artrópodes; este crescimento é feito através de mudas ou ecdises, que são regulados por hormônios e outros processos endócrinos. Os apêndices locomotores ou alimentares são articulados e dispostos aos pares. O corpo é dividido em duas porções (cefalotórax e abdome, cabeça e tronco) ou três (cabeça, tórax e abdome). Internamente, apresentam uma

Tabela 37.1
Filo Arthropoda

Filo	Classe	Ordem	Subordem	Família
Arthropoda	Insecta	Diptera	Nematocera	Psychodidae
				Culicidae
				Ceratopogonidae
				Simuliidae
			Tabanomorpha	Tabanidae
			Muscomorpha	Calliphoridae
				Sarcophagidae
				Muscidae
				Oestridae
		Hemiptera	Heteroptera	Reduviidae
				Cimicidae
		Siphonaptera		Tungidae
				Pulicidae
				Rhopalopsyllidae
		Anoplura		Pediculidae
				Pthiridae
	Arachnida	Acari	Ixodides	Argasidae
				Ixodidae
			Sarcoptiformes	Sarcoptidae
			Trombidiformes	Pyroglyphidae
				Demodecidae
				Trombiculidae
		Scorpiones		
		Araneida		

cavidade geral (hemocele) cheia de líquido (hemolinfa), e os órgãos respiratório, circulatório, nervoso, digestivo, excretor e reprodutor. A superfície do corpo dos artrópodes é formada pela união de várias placas ou escleritos, unidos por suturas ou sulcos. Apresentam numerosas cerdas, acúleos, tubérculos e esporões, importantes na sistemática e com funções variadas: proteção, secreção, excreção etc. A união dos escleritos forma anéis ou metâmeros que possuem as seguintes denominações: dois escleritos dorsais, chamados tergitos, compõem o tergo ou noto; dois escleritos ventrais, chamados esternitos, compõem o esterno ou ventre; dois escleritos laterais, chamados pleuritos, compõem a pleura.

Outros aspectos morfológicos serão vistos durante o estudo de cada grupo ou espécie.

CLASSIFICAÇÃO

O filo Arthropoda, segundo Barnes (1977), está subdividido nos seguintes subfilos e classes:

Subfilo Trilobita

Artrópodes fósseis, todas espécies extintas.

Tabela 37.2
Principais Doenças Transmitidas por Artrópodes aos Humanos, em nosso Meio

Nome Comum	*Agente Etiológico*	*Reservatório*	*Espécie(s) Vetora(s)*	*Transmissão*
Tifo murino ou esporádico	*Rickettsia mooseri* (= *R. typhi*)	Ratos	*X. cheopis*	Fezes
Peste bubônica	*Yersinia pestis* (= *Pasteurella pestis*)	Roedores domésticos e silvestres	*X. cheopis*	Picada
Tifo exantemático ou epidêmico	*Rickettsia prowazeki*	Humanos	*P. humanus*	Fezes e esmagamento
Febre das trincheiras ou dos cinco dias	*Rochalimaea quintana* (doença em desaparecimento, antigamente vista na Europa)	Humanos	*P. humanus*	(Picada?) fezes
Febre recorrente	*Borrelia recurrentis*	Humanos	*P. humanus*, *P. capitis*	Esmagamento
Febre maculosa americana (Minas, São Paulo, Colômbia, México e Estados Unidos)	*Rickettsia rickettsi*	Roedores, cães e o próprio carrapato	*Amblyomma cajennense*, *Rhipicephalus sanguineus*	Picada
Doença de Chagas	*Trypanosoma cruzi*	Tatu, gambá, humanos, cão, gato etc.	*Triatoma infestans*, *Panstrongylus megistus*	Dejetos
Calazar	*Leishmania chagasi*	Raposa, cão	*Lutzomyia longipalpis*	Picada
Leishmaniose tegumentar americana	*Leishmania braziliensis*, *L. mexicana*	Roedores, cão, preguiça	Várias espécies de *Lytzomyia*	Picada
Malária	*Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*	Humanos	*Anopheles darlingi*, *A. aquasalis*, *A. cruzi*, *A. bellator*	Picada
Febre amarela	Vírus	Macacos e humanos	*Aedes aegypti* *Haemaggus* sp	Picada
Dengue	Vírus	Humanos	*Aedes aegypti*	Picada
Enterites	Bactérias	Humanos	*Musca domestica* Calliphoridae, Sarcophagidae	Mecanicamente e regurgitação
Elefantíase	*Wuchereria bancrofti*	Humanos	*Culex quinquefasciatus*	Picada
Oncocercose	*Onchocerca volvulus*	Humanos	*Simulium guianense*	Picada
Mansonelose		Humanos	*Simulium guianense*	Picada

Subfilo Chelicerata

Classe Merostomata — límulos (caranguejo pata-de-cavalo);
Classe Arachnida — escorpiões, aranhas, carrapatos;
Classe Pynogonida — aranhas marinhas.

Subfilo Mandibulada

Classe Crustácea — camarão, lagosta, pitu;
Classe Insecta — moscas, pulgas, borboletas;
Classe Chilopoda — centopéia;
Classe Diplopoda — milipés (piolho-de-cobra);
Classe Symphyla — sínfilos de terra vegetal;
Classe Pauropoda — paurópodos de húmus.

Os Onychophora (*Peripatus* sp) e os Pentastomida (Linguatulida) estão atualmente colocados em filos independentes e separados dos Arthropoda. Dentre todos os

Tabela 37.3
Artrópodes Venenosos mais Comuns no Brasil*

Nome Vulgar	*Gênero ou Espécie*	*Modo de Agressão*	*Reação ou Sintomas*	*Tratamento*
Aranha armadeira	*Phoneutria* sp	Picada	Dor forte; sudorese, distúrbios respiratórios	Analgésico; compressa de gelo no local.
Tarântula (Aranha de jardim)	*Lycosa* sp	Picada	Dor forte; edema; necrose local da picada	Analgésico; soro antilicásico; gelo.
Viúva-negra	*Latrodectus* sp	Picada	Dor forte no corpo todo; sudorese; palpitação, calafrios, câimbras, convulsões, dispnéia, morte	Analgésico; calmante, soro antilatrodectus; compressa de gelo no local; injeção intravenosa de gluconato de cálcio.
Aranha-marrom	*Loxosceles* sp	Picada	Dor forte; necrose ou gangrena; hemoglobinúria	Analgésico; soro antilotoscílico; gelo no local; excisão cirúrgica da área picada.
Escorpião-amarelo	*Tityus serrulatus*	Ferroada	Dor forte; contrações musculares, hiperestesia, agitação, mal-estar, angústia, vertigens, edema pulmonar, morte	Analgésico (ou anestésico local); enviar para o hospital para: controle das funções vitais, tratamento sintomático, aplicar soro antiescorpiônico.
Escorpião-negro	*Tityus bahiensis*	Ferroada	Dor forte; sudorese, mal-estar	Analgésico; soro antiescorpiônico.
Lacraia	*Scolopendra* sp	Picada	Dor no local da picada	Analgésico
Abelhas	*Apis* sp	Ferroada	Dor forte e edema no local da ferroada; em pessoas hipersensíveis pode ocorrer edema generalizado, inclusive da glote; manifestações urticariformes	Analgésico; quando presente, retirar a glândula de veneno do local da ferroada com pinça fina ou faca, forçando de baixo para cima (nunca tirar com os dedos pois aí haverá compressão da do veneno); glândula e mais inoculação no caso de edema generalizado, anti-histamínicos potentes e rapidamente. Injeção intravenosa de gluconato de cálcio
Marimbondos	*Polybia* sp	Ferroada		Idem acima
Formiga tocandira	*Paraponera clavata*	Ferroada		Idem acima
Lagartas cabeludas	*Podalia* sp Megalopyge sp.	Contato	Dor local ou todo o membro atingido; edema local; íngua; febre.	Analgésico; friccionar no local folhas de dália ou de *Wedelia* ou aplicar "Andolba"

*Há grande controvérsia quanto ao significado correto dos termos venenoso e peçonhento. Alguns autores dizem desta forma:
Venenoso: todo e qualquer animal que possui glândula produtora de veneno, podendo ser:
a) venenífero: quando é capaz de inocular o veneno — cascavel, abelha;
b) peçonhento: quando não é capaz de inocular o veneno — sapo, taturanas.
Outros autores preferem assim:
Venenoso ou peçonhento: palavras sinônimas que se referem a todo e qualquer animal que possui veneno (zootoxina), podendo ser:
a) peçonhento vulnerante: cascavel, escorpião, abelha;
b) peçonhento por contato: sapo;
c) peçonhento por projeção: lança o veneno — Naja nigricolis e o potó (Paederus sp).

artrópodes conhecidos, a classe que apresenta maior número de espécies causando lesão ou transmitindo doenças aos humanos é a Insecta. Essa classe apresenta várias Ordens, das quais estudaremos: Hemiptera, Diptera, Anoplura e Siphonaptera. Da Classe Arachnida estudaremos apenas a Ordem Acari, que possui várias espécies de interesse médico-veterinário.

Demonstramos, resumidamente, a grande importância que tem esse filo na Parasitologia humana, através das Tabelas 37.1 a 37.3.

Subfilo Pentastomida

O subfilo Pentastomida ou Linguatulida representa os artrópodes vermiformes, adaptados ao parasitismo, de conformação bastante peculiar. Possuem corpo segmentado, alongado, recoberto por cutícula quitinosa; próximo da boca apresentam dois pares de ganchos ventrais; não possuem antenas, nem patas, exceto na fase larvar, que apresenta quatro patas curtas; respiração através de cutícula. Em geral, os adultos são parasitos de pulmões e fossas nasais de carnívoros e répteis; as larvas são encontradas em vísceras de pequenos hervívoros e roedores.

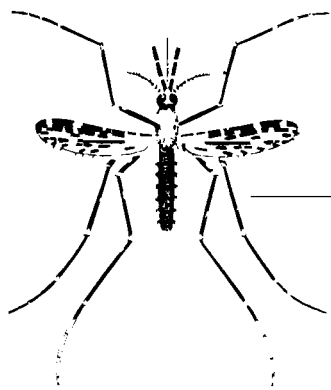
As espécies que têm interesse em parasitologia humana são:

- *Linguatula serrata*: corpo em forma de língua (lanceolado), com cerca de 90 anéis curtos, de cor branca. Macho mede 2,0cm e fêmea cerca de 10cm. Os adultos são encontrados em fossas nasais de cão, lobo, raposa etc.; as larvas são encontradas nas vísceras de pequenos roedores e coelhos, e raramente do homem, cavalo, cabra.

Ciclo

Os parasitos adultos produzem ovos que atingem o meio exterior junto com o espirro, fixando-se em vegetais; o hospedeiro intermediário (ou o homem) se infecta ao ingerir o ovo embrionado; esse, após eclosão do ovo, perfura a parede intestinal, indo fixar-se no fígado ou pulmão; nove meses depois já estão maduros e se forem ingeridos por um animal carnívoro darão vermes adultos. Estes vivem cerca de 15 meses. O parasito adulto provoca irritações e secreções purulentas no trato respiratório; não se conhece a patogenia da larva. A profilaxia consistem em não se comer legumes crus sem lavar bem, ou cozê-los previamente. Não se conhece o tratamento.

Esse parasito já foi encontrado em humanos no Panamá, Suíça, Alemanha e um caso no Brasil, parasitando o intestino.

- *Armillifer armillatus* (= *Porocephalus subclavatus*): o adulto vive em traquéia e pulmões de serpentes; as larvas são encontrados no fígado, peritônio e intestino de vários animais e humanos. Na África, é comum o encontro desse parasito na espécie humana, porém ainda não assinalado em nosso meio, apesar de várias espécies de *Porocephalus* terem sido encontradas em serpentes nossas.

Classe Insecta

38

David Pereira Neves

INTRODUÇÃO

Esta classe é também conhecida por Hexapoda. A ela pertencem todos os Arthropoda que apresentam o corpo dividido em cabeça, tórax e abdome e possuem três pares de patas. Podem ou não apresentar asas. Como em todo artrópode, o corpo dos insetos é formado pela justaposição de vários escleritos, formando anéis ou metâmeros: tergitos, esternitos e pleuritos. A cabeça, que está unida ao tórax pelo pescoço ou cérvix, apresenta numerosos escleritos, com considerável variação de forma, bem como um par de antenas.

A seguir, citaremos algumas peculiaridades morfológicas e biológicas dessa classe.

MORFOLOGIA

EXTERNA

Cabeça

Apresenta as seguintes estruturas:

- olhos: a maioria dos insetos possui um par de olhos compostos (formados pela união de centenas de omatídeos) e dois ou três olhos simples ou ocelos. Estes estão localizados atrás de cada olho ou agrupados no vértex da cabeça. Em alguns Diptera, pode-se distinguir o sexo pelo formato dos olhos compostos: no macho são holópticos (os olhos se tocam, dorsalmente), na fêmea são dicópticos (os olhos são separados, dorsalmente) (Figs. 44.1 e 46.1);
- antenas: são duas e apresentam formas e tamanhos variáveis; têm função sensorial e são implantadas junto e adiante dos olhos (Figs. 41.1 e 43.1);
- peças bucais: são muito variáveis em tamanho e forma, mas podem ter duas funções básicas: sugadora ou mastigadora. Apresentam os seguintes componentes básicos: labro ou lábio superior, epifaringe, mandíbulas, maxilas, lábio inferior, hipofaringe. Geralmente, as peças bucais estão apoiadas na ponta da cabeça, numa área chamada clípeo (Figs. 39.1, 39.3 e 43.2).

Tórax

É formado por três metâmeros ou segmentos — protórax, mesotórax e metatórax. Freqüentemente, o mesotórax é o mais desenvolvido, em detrimento dos outros dois. Cada segmento possui um par de pernas. Quando o inseto é alado, o par de asas anterior apóia-se no mesotórax e o posterior no metatórax (na Ordem Diptera, o par posterior é atrofiado: chama-se balancim; tem função de equilíbrio durante o vôo).

- pernas: formadas pelas seguintes partes — coxa, trocânter, fêmur, tíbia, tarsos (três a cinco) e garras (duas) (Fig. 39.1);
- asas: são formadas por várias nervuras de sustentação e células. O formato e a posição das nervuras e células são extremamente importantes na classificação (Figs. 39.1, 42.1 e 43.4).

Abdome

É formado pela união de oito a dez anéis, sendo o oitavo e o nono adaptados para a função reprodutora; o ânus abre-se no último segmento. Freqüentemente, no macho, os anéis estão adaptados para apreensão da fêmea durante a cópula, formando uma genitália complexa; nas fêmeas, a genitália é mais simples, representada pelo ovipositor (Figs. 39.1, 42.1 e 45.1).

INTERNA

Apresenta os órgãos ou sistemas vitais, que são:

Sistema Digestivo

Intestino anterior (estomodeu) e intestino posterior (proctodeu). O intestino anterior é formado por: boca, faringe, esôfago, papo e proventrículo. As glândulas salivares abrem-se na boca. O intestino posterior é formado pelo intestino delgado, intestino grosso e pelo reto. Ao iniciar-se o intestino posterior, notamos os tubos de Malpighi, que são órgãos excretores (Fig. 38.1).

Sistema Respiratório

É formado por um conjunto de tubos e traquéias que se ramificam por todo o inseto. Esta ramificação é tão intensa de modo a permitir que as trocas gasosas sejam no nível celular, sem auxílio da hemolinfa (sangue). As traquéias abrem-se para o exterior no nível da cutícula em diversos orifícios, denominados espiráculos. Estes apresentam um sistema de fechamento que regula a entrada de O_2, a saída de CO_2 e a perda de água. A respiração é controlada pelo sistema nervoso central; em insetos ou larvas aquáticas ou que vivem em ambiente úmido, além da respiração traqueal existem trocas gasosas através da cutícula, que é permeável. Os espiráculos respiratórios abrem-se lateralmente no tórax e abdome podendo existir dois a dez pares, conforme a ordem do inseto.

Sistema Circulatório

Apresenta um tubo dorsal chamado coração, localizado no abdome, seguido por um tubo dirigido para o tórax denominado aorta; o sistema circulatório é aberto (o coração apresenta orifícios), e o sangue (hemolinfa) circula do abdome para o tórax, através do bombeamento cardíaco, banhando todos os órgãos. O bombeamento cardíaco é feito pela contração de fibrilas musculares que formam o órgão pulsátil. A hemolinfa é constituída de plasma e hemócitos; os hemócitos possuem as funções de: fagocitose, secreção (formação de tecido conjuntivo), coagulação e cicatrização; o plasma é responsável pelo transporte de alimentos, armazenamento, dispersão de hormônios e transporte de resíduos aos tubos de Malpighi. A hemolinfa parece que não se envolve no processo respiratório do inseto (Fig. 38.1).

Sistema Nervoso

Próximo ao esôfago existe o gânglio supra-esofagiano (cérebro), do qual partem duas cadeias de gânglios ventrais e, destes, numerosos filamentos nervosos que se ramificam por todo o corpo do inseto (Fig. 38.1).

Sistema Sensorial

Representado pelos olhos (simples e compostos), cerdas e antenas tácteis; apresentam também órgãos auditivos e quimioceptores, representados por cerdas e micro orifícios.

Sistema Reprodutor

Apesar de poder haver hemafroditismo e partenogênese, o método de reprodução usual é o cruzamento entre o macho e a fêmea. Os órgãos masculinos são: dois testículos, ductos eferentes, vesícula seminal, ducto ejaculatório e edeago (ou pênis). Os órgãos femininos são: dois ovários, ovidutos, vagina. Junto desta existe a espermateca, que é o reservatório de espermatozóides, após a cópula (Fig. 44.1).

CICLO BIOLÓGICO

A maioria das espécies é ovípara; algumas poucas são larvíporas. O formato dos ovos e o local escolhido para a oviposição são tremendamente variáveis, podendo mesmo dizer-se que em qualquer lugar que procurarmos acharemos ovo ou larva de algum inseto.

Desde ovo até adulto, o inseto sofre várias modificações complexas, reguladas por hormônios. Os tipos de evolução são:

- ametabolia: quando os insetos não apresentam mudanças distintas nas formas entre os estádios de ovo até adultos. Isto é, as formas jovens são semelhantes aos adultos. Ex.: os Thysanura — traças;
- paurometabolia ou metamorfose gradual: quando os insetos passam pelas formas de ovo, ninfa e adulto, porém as ninfas têm um desenvolvimento gradual, vi-

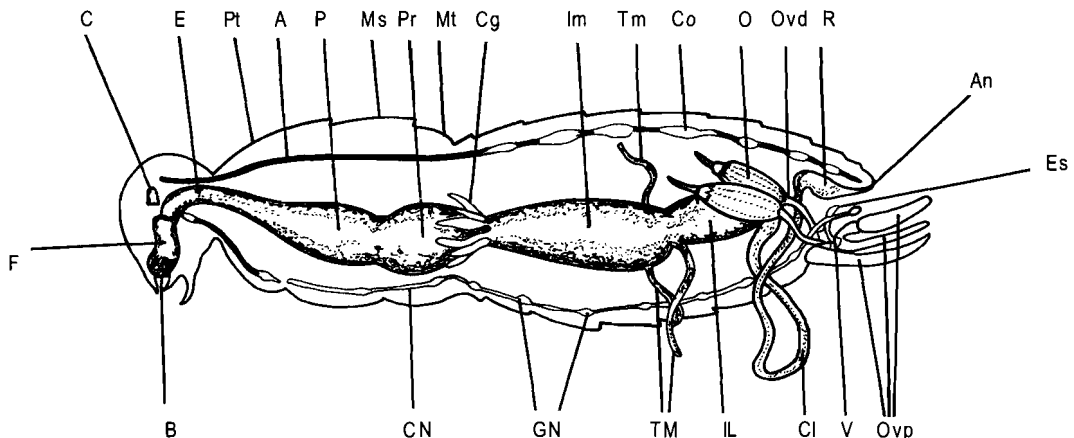



Fig. 38.1 — *Morfologia interna de um inseto fêmea. B, boca; F, faringe; C, cérebro; E, esôfago; Pt, protórax; A, aorta dorsal; P, papo; Ms, mesotórax; Pr, proventrículo; Mt, metatórax; Cg, cecos gástricos; Im, intestino médio; Tm, túbulos de Malpighi; Co, coração; O, ovário; Ovd, oviduto; R, reto; An, ânus; Es, espermateca; Ovp, valvas do ovipositor; V, vagina; Cl, colo; Il, íleo; GN, gânglios; CN, cordão nervoso ventral (adaptado de Borror e DeLong — Introdução ao Estudo dos Insetos, Editora Edgard Blucher Ltda., São Paulo, 1969).*

vem no mesmo ambiente e têm o mesmo hábito alimentar do adulto. Ex.: os Hemiptera — "barbeiros" (Fig. 39.5);

- hemimetabolia: quando os insetos passam pelas formas de ovo, ninfa e adulto, mas as ninfas diferem dos adultos pelo ambiente e alimentação. Ex.: os Odonata — libélulas (ninfas que vivem dentro d'água);
- holometabolia ou metamorfose completa: quando os insetos passam pelas fases de ovo, larva, pupa e adulto. Ex.: os Diptera — moscas e mosquitos (Figs. 43.3 e 47.1); os Siphonaptera — pulgas (Fig. 49.3).

Larvas

São completamente diferentes do adulto, tanto morfológica como biologicamente (exemplo: a lagarta, que é larva de borboleta).

Ninfas

São formas semelhantes ao adulto, mas não possuem órgãos genitais e as asas, quando presentes, são rudimentares (exemplo: as ninfas dos barbeiros).

Esse desenvolvimento por fases evolutivas e mudas é o recurso que os insetos usam para crescer. Exemplifiquemos: um barbeiro-fêmea faz a postura dos ovos, cada um medindo cerca de 1mm. Ao eclodir, nasce uma ninfa mole, incapaz de se locomover apesar de possuir pernas. Ela é mole porque o seu esqueleto externo (exoesqueleto) é de quitina e demorará alguns minutos para enrijecer. Assim que o fizer, a ninfa pode andar, mas não poderá crescer mais, pois o esqueleto quitinoso que a envolve impede isto. Essa ninfa, dois a cinco dias após o nascimento, fica em repouso e, por ação hormonal, rompe a quitina no nível do tórax e sai por essa fenda. Ao sair, estará mole e muito maior que a forma anterior. Em alguns minutos ela se tornará rígida e o processo será repetido mais cinco vezes até chegar à forma adulta. Essa forma não crescerá mais.

Chama-se muda ou ecdise ao processo de uma ninfa (ou larva) sair da quitina anterior e passar para uma forma seguinte maior.

Chama-se exúvia ao exoesqueleto quitinoso deixado pela ninfa que sofreu uma ecdise.

SISTEMÁTICA

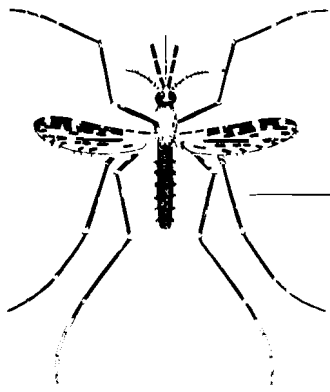
A classe Insecta é subdividida em 25 ordens: Protura, Collembola, Thysanura, Ephemeroptera, Odonata, Plecoptera, Embioptera, Orthoptera, Dermaptera, Isoptera, Corrodentia (= Psocoptera), Anoplura, Mallophaga, Thysanoptera, Hemiptera, Homoptera, Strepsiptera, Coleoptera, Neuroptera, Mecoptera, Diptera, Siphonaptera, Trichoptera, Lepidoptera e Hymenoptera. Alguns autores incluem os Diplura entre os Thysanura. Para outros, os Zoraptera estão compreendidos entre os Psocoptera.

Destas, serão estudadas neste livro apenas as que têm importância na parasitologia humana quer como vetores quer como causadores de doenças: Hemiptera (barbeiros, percevejos), Diptera (moscas e mosquitos), Siphonaptera (pulgas), Anoplura (piolhos e chatos).

IMPORTÂNCIA

Como foi dito acima, estudaremos neste livro apenas os insetos de importância médica. Entretanto, deve-se esclarecer que dentre as milhares de espécies existentes, talvez duas ou três centenas sejam nocivas. As demais são úteis. Muito úteis. E quais as utilidades? Podem ser citadas várias, como: polinização das flores, decomposição da matéria orgânica, participação ativa no equilíbrio biológico, produção de cera, mel, seda, fonte de alimento para peixes, anfíbios, répteis, pássaros etc. Assim, apesar do número de insetos úteis ser muito maior, quase que só se divulga as espécies-praga. E o grande público só conhece piolho, mosca, mosquito, barbeiro etc. Por quê? Porque essas espécies estão próximas de nós e, especialmente nos países subdesenvolvidos, encontram ambiente propício para sua reprodução: sujeira, promiscuidade, ignorância, uso inadequado de métodos de controle, submissão religiosa e política, desinformação permanente e intencional da imprensa (preste a atenção nos jornais e programações das TVs privadas: um horror de besteiras deseducativas). Enfim, os "insetos-pragas" proliferam como decorrência dessa "estrutura desordenada, dessa mediocridade redundante em que vive nossa sociedade alienada, assim construída graças à intenção vil e maquiavélica dos grupos econômicos dominantes, que não permitem nem a construção de uma democracia verdadeira" (José Saramago, entrevista, 26/3/04).

Aliás, pode-se afirmar que há identidade das causas responsáveis pelo aparecimento e proliferação das diversas pragas: insetos nocivos, ascaridíase, esquistossomíase, analfabetismo, subnutrição, pobreza, alienação, políticos corruptos, oligarquias dominadoras. A estrutura social vigente nos países subdesenvolvidos é mantida pelas duas últimas pragas, que para se perpetuarem, fazem de tudo para a permanência de suas companheiras... Impedem, a todo custo, a educação e o esclarecimento do povo, pois se este souber distinguir inseto-praga de inseto útil, passará também a conhecer as verdadeiras pragas. E os métodos profiláticos!

Nota: ler o Capítulo 48 — Hematofagia, no livro Neves, D.P. *Parasitologia Dinâmica*, para se informar sobre esse importante hábito alimentar de alguns insetos e suas implicações na transmissão de patógenos.

Hemiptera

39

Liléia Diotaiuti
Marcos Horácio Pereira
Hélio Nogueira Espínola

INTRODUÇÃO

Compreendem a ordem Hemíptera os insetos com aparelho bucal (probóscida ou tromba) do tipo picador sugador, que se origina anteriormente aos olhos, constituído por um par de mandíbulas e um de maxilas, envolvidos por um lábio tri ou tetrassegmentado, e sem palpos (Figs. 36.1 e 36.2), e dois pares de asas que se sobrepõem horizontalmente no abdome. Apresentam cerca de 37.000 espécies, conferindo-lhes o lugar de insetos de metamorfose incompleta mais abundante e com maior diversidade. Apresentam duas subordens, Homoptera e Heteroptera. Todos os Homopteros são insetos exclusivamente sugadores de plantas. A maioria dos Heteroptera alimenta-se de seiva de vegetais (fitófagos) enquanto certas famílias são constituídas por predadores (alimentam-se de insetos ou pequenos vertebrados) e outras alimentam-se do sangue de vertebrados, inclusive de humanos (hematófagos).

Os Heteroptera apresentam o primeiro par de asas, ou par anterior, com a metade basal rígida ou coriácea, e a metade distal membranosa, com nervuras, denominadas hemiélitros. O segundo par ou asas posteriores são membranosas, sem nenhuma característica especial que as distinga. São insetos paurometábolos, ou seja, apresentam metamorfose incompleta, tendo as ninfas o mesmo hábito dos insetos adultos. As dimensões dos adultos variam desde alguns milímetros até vários centímetros de comprimento.

Os membros da subordem Heteroptera são muito diversificados com relação à aparência e os hábitos e, embora a maioria seja terrestre, existem muitos que vivem e reproduzem-se no meio aquático, sendo algumas espécies conhecidas como "baratas d'água" (Belostomatidae, Nepidae, Naucoridae). São hematófagos os hemípteros das famílias Polyctenidae (ectoparasitos de morcegos), Cimicidae (parasitos de muitas aves e mamíferos, incluindo os percevejos de cama que parasitam humanos) e os "barbeiros", insetos da família Reduviidae, pertencentes à subfamília Triatominae. Esta família, por sua vez, possui cerca de 25 subfamílias de predadores ou entomófagos, compreendendo aproximadamente 6.250 espécies incluídas em 930 gêneros, sendo os triatomíneos os seus únicos representantes hematófagos. Os triatomíneos ou "barbeiros" assumem grande destaque por serem vetores do *Trypanosoma cruzi* e do *T. rangeli*. Ainda sob o ponto de vista da Parasitologia, são vetores também do *Trypanosoma neotamae* e do *T. conorrihini*, parasitos de roedores silvestres e domésticos.

MORFOLOGIA EXTERNA

Os Heteroptera são mais ou menos achatados, principalmente aqueles que vivem abrigados em fendas, e os "barbeiros" ou triatomíneos não fogem à regra.

O corpo apresenta variações morfológicas e cromáticas que ajudam e permitem identificá-los. As características importantes na taxonomia são:

Cabeça

Costuma ser alongada e subcônica na maioria das espécies. É dividida em duas partes: anteocular e pós-ocular. Entre elas encontra-se um par de olhos globosos e compostos e, na parte pós-ocular, um par de ocelos que em geral estão situados numa saliência. Na parte anteocular destacam-se: um par de antenas tetrassegmentadas, inseridas no tubérculo antenífero, o *tilo* ou *clípeo*, a *juga*, o *labro* e uma probóscida, constituída internamente por um par de mandíbulas e um de maxilas que, justapostas, formam o canal salivar e o canal alimentar; envolvendo essas peças bucais, temos um lábio trissegmentado (Figs. 39.1 e 39.2A e B).

Tórax

Dorsalmente, destaca-se o pronoto, dividido em lobo anterior e posterior, e um escutelo subtriangular. Ventralmente, onde a probóscida apóia-se no tórax (prosterno) encontra-se um sulco estridulatório, característica presente em quase todos os reduviídeos, inclusive nos triatomíneos. Articuladas às partes ventrais do tórax, inserem-se as patas, compostas de coxa ou quadril, fêmur, tíbia, tarsos e garras. Dos dois pares de asas, apenas os hemiélitros têm importância taxonômica. Nas membranas dos hemélitros dos reduviídeos encontram-se duas células fechadas e uma aberta, o

que, juntamente com o sulco estridulatório, formam as características mais importantes da família Reduviidae (Fig. 39.1).

Abdome

Alongado e ovóide, é formado por escleritos transversais denominados tergitos (no dorso) e esternitos (ventrais). A parte lateral, denominada conexivo, é de grande importância para a identificação dos triatomíneos, devido às marcações com manchas claras e escuras que são características para cada espécie. Os dois últimos esternitos compõem a genitália do macho e da fêmea. Nestas, a extremidade posterior, quando vista de cima, apresenta-se pontiaguda ou irregular (ovipositor), enquanto nos machos ela é sempre uma linha contínua e regular.

IDENTIFICAÇÃO DOS TRIATOMÍNEOS

Uma maneira prática de se identificar os hemípteros de importância na transmissão do *T. cruzi* pode ser obtida através das seguintes características:

- *Hemípteros fitófagos*: apresentam probóscida reta, constituída por quatro segmentos, sempre ultrapassando o primeiro par de patas, às vezes atingindo o abdome e desprovidos de sulco estridulatório no prosterno. Apresentam grande importância na entomologia agrícola (Fig. 39.3A).
- *Hemípteros predadores e hematófagos*: probóscida não ultrapassando o primeiro par de patas e, quando em disfunção alimentar, repousando a extremidade distal do sulco estridulatório do prosterno (Fig. 39.1A). Se essa probóscida é curva, trata-se de um *predador* (maioria das subfamílias de Reduviidae), e se é reta, de um triatomíneo hematófago, ou seja, dos triatomíneos transmissores do *T. cruzi* (Fig. 39.3B e C).

SUBFAMÍLIA TRIATOMINAE

São os hemípteros hematófagos que transmitem o *T. cruzi*. Pertencem à família Reduviidae e apresentam as seguintes características:

- cabeça alongada e mais ou menos fusiforme;
- pescoço nítido unindo a cabeça ao tórax;
- probóscida reta e trissegmentada, com a extremidade distal repousando no sulco estridulatório, exceto nos gêneros *Linshcosteus* e *Cavernicola*.

A subfamília Triatominae é constituída por seis tribos,

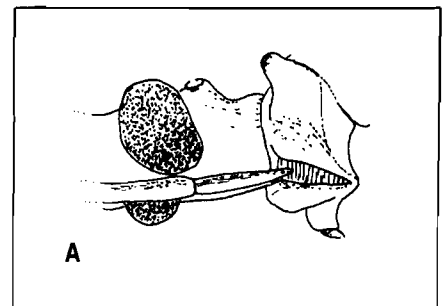
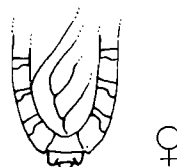
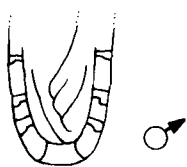
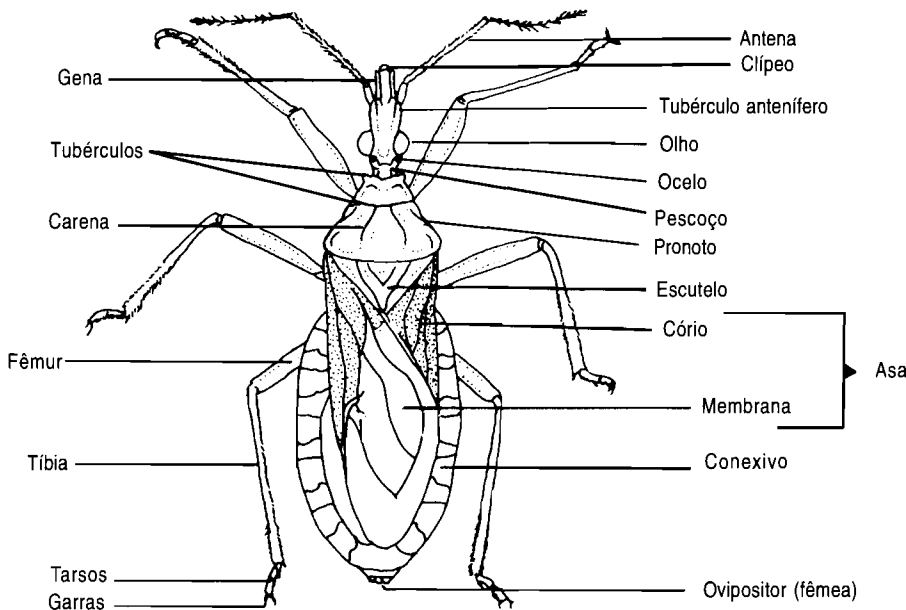



Fig. 39.1 — *Hemiptera* — Triatoma infestans: *detalhes da morfologia externa. Em separado, as extremidades do abdome, mostrando as diferenças entre macho e fêmea. A — Detalhe do sulco estridulatório, na base do esterno.*

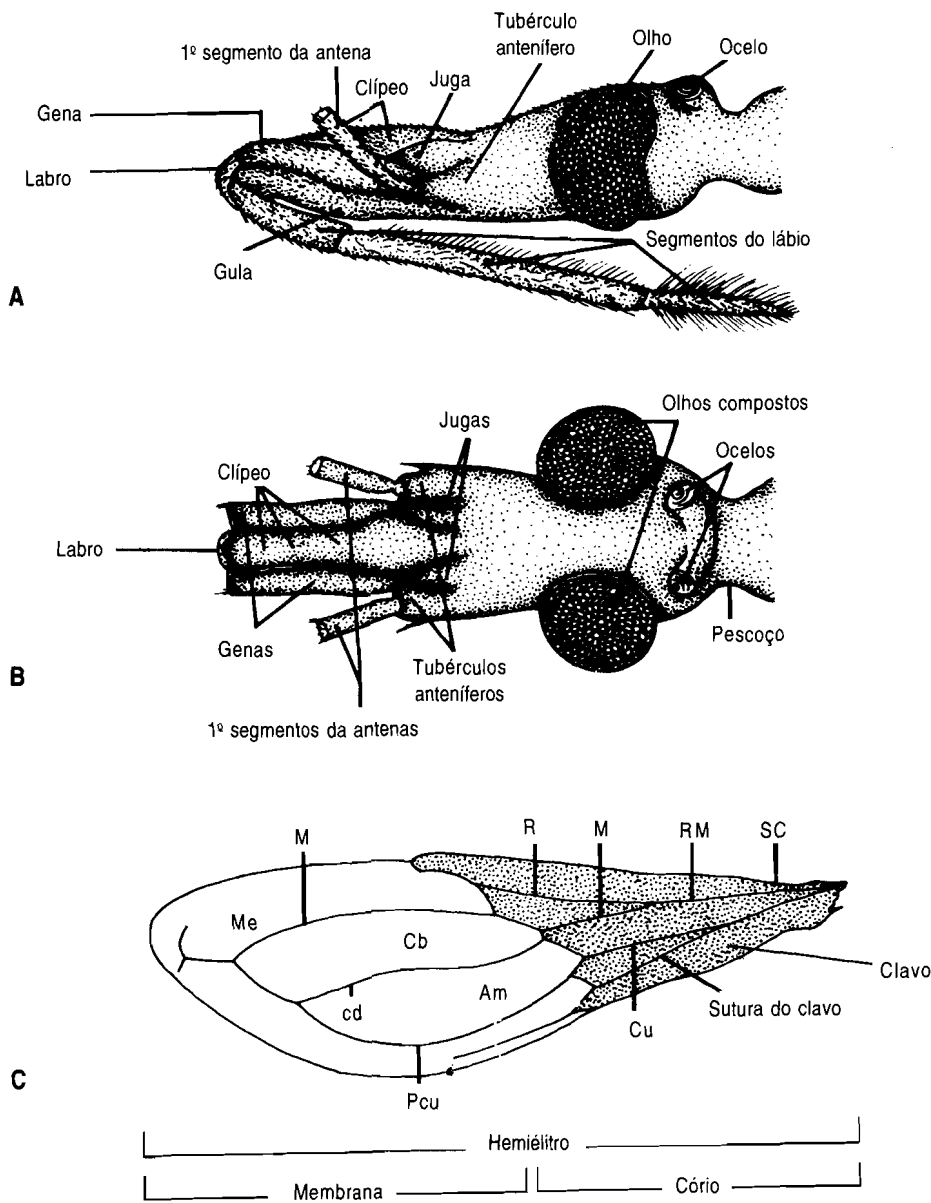



Fig. 39.2 — *Detalhes de cabeça e asas de* Triatominae, *importantes para identificação específica (modificado de Ferraz, D.M. e cols. Rev. Brasil. Mal. e Doenças Trop. 26 e 27, 1975).*

nas quais estão distribuídos 19 gêneros e 137 espécies. Das seis tribos, duas contêm as espécies mais importantes: Rhodniini (gêneros *Rhodnius*, com 16 espécies e *Psammolestes*, com três espécies) e Triatomini (com nove gêneros: *Triatoma*, com 67 espécies, *Paratriatoma*, com uma espécie, *Panstrongylus*, com 13 espécies, *Eratyrus*, com duas espécies, *Mepraia*, com duas espécies, *Mecus*, com seis espécies, Nesotriatyoma com três espécies, Hermanlentia com uma espécie e *Dipetalogaster*, com uma espécie). As outras quatro tribos (Alberprosenini, Cavernicolini, Linshcosteiini e Bolboderini) não apresentam espécies transmissoras do *T. cruzi* para humanos (Tabela 39.1).

Com exceção do gênero *Linshcosteus* e algumas espécies do gênero *Triatoma*, todos os outros triatomíneos são exclusivos do continente americano, distribuindo-se desde os Estados Unidos até a Argentina, sendo a maioria neotropicais. O fato do gênero *Linshcosteus* ser encontrado exclusivamente na Índia e apresentar características peculiares (corpo bastante achatado, probóscida abreviada não atingindo o prosterno e ausência de sulco estridulatório) sugere que este gênero tenha surgido de forma independente dos triatomíneos americanos. Até recentemente considerava-se que os triatomíneos teriam origem monofilética. Estudos recentes de biossistemática, que incluem a comparação entre as espécies americanas utilizando técnicas de biologia molecular, bioquímica, citogenética, morfometria, morfologia geral do corpo e da genitália masculina etc. têm reforçado a idéia que os triatomíneos podem ter uma origem

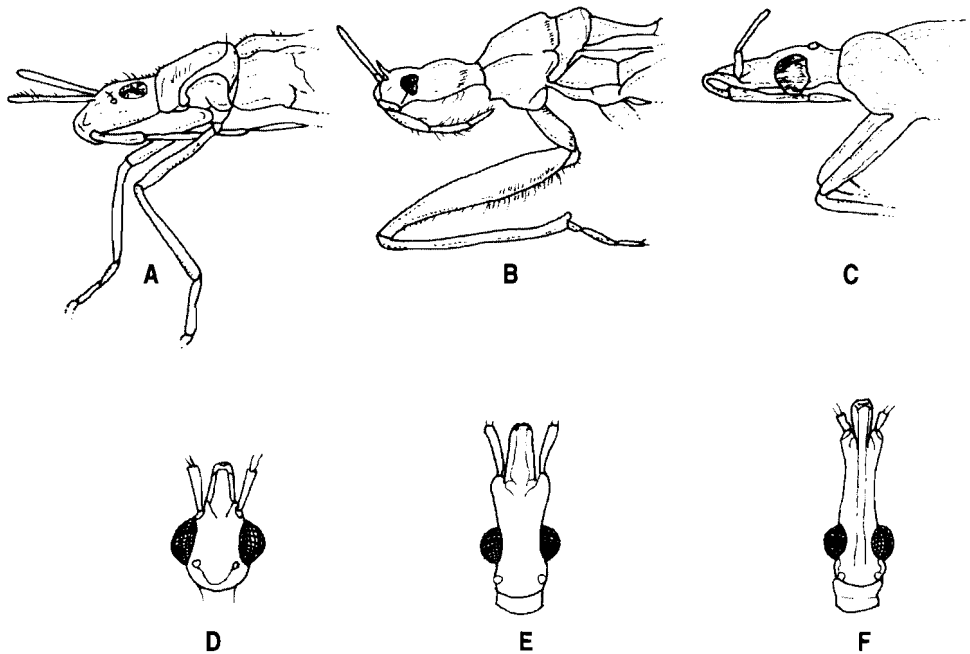



Fig. 39.3 — *Hábitos alimentares dos Hemiptera e gêneros dos hematófagos: A) Fitófago; B) Predador; C) Hematófago: D)* Panstrongylus*; E)* Triatoma*; F)* Rhodnius.

polifilética, ou seja, teriam de originado a partir de diferentes espécies de reduviideos predadores que se adaptaram à hematofagia.

Dentre os gêneros de maior importância epidemiológica, três se destacam e são facilmente identificáveis:

- *Panstrongylus*: cabeça robusta, curta com relação ao tórax e subtriangular; antenas implantadas próximas aos olhos (Fig. 39.3D);
- *Triatoma*: cabeça alongada e antenas implantadas num ponto médio entre os olhos e o clípeo (extremidade anterior da cabeça) (Fig. 39.3E);
- *Rhodnius*: cabeça alongada e delgada; antenas implantadas bem próximo ao clípeo (Fig. 39.3F).

BIOLOGIA

Todo triatomíneo (isto é, reduviídeo hematófago) só é capaz de evoluir e procriar realizando a hematofagia, desde a sua primeira fase de vida até adulto, e tanto os machos como as fêmeas. Daí, o estreito relacionamento desses insetos com os animais — principalmente aves, mamíferos e, raramente, com outros animais, como répteis e anfíbios. Algumas espécies podem estabelecer uma relação muito estreita com um hospedeiro e viver no mesmo biótopo dele, em estreita dependência. Outros são mais ecléticos, e podem viver em diferentes ambientes, associados a diferentes fontes de alimentação. Apesar de resistirem a jejum prolongado (dois meses ou mais em ambiente com temperatura e umidade adequadas), só evoluirão depois de alimentados. São insetos de hábitos noturnos, ou seja, durante o dia se escondem nos seus abrigos, mas à noite, enquanto o hospedeiro dorme, exercem o hematofagismo. Alguns exemplares adultos (alados), entretanto, podem ser atraídos pela luz, isto é: os "barbeiros", que vivem no peridomicílio ou em tocas de animais, podem voar até dentro de casa, atraídos por lâmpadas ou, mesmo, lampiões acesos. O interessante é que após chegarem dentro de casa, atraídos pela luz, escondem-se em alguma fresta ou atrás de móveis e quadros nas paredes.

Tabela 39.1
Número de Espécies por Tribos e Gêneros de Triatominae

Tribos	*Gêneros (Número de Espécies)*
Alberproseniini	*Alberprosenia* (2 spp)
Bolboderini	*Belminus* (6 spp) *Bolbodera* (1 sp) *Microtriatoma* (2 spp) *Parabelminus* (2 spp)
Cavernicolini	*Cavernícola* (2 spp) *Torrealbaia* (1 sp)
Linshcosteini	*Linshcosteus* (6)
Rhodniini	*Psammolestes* (3 spp) *Rhodnius* (16 spp)
Triatomini	*Dipetalogaster* (1sp) *Eratyrus* (2spp) *Hermanlentia* (1sp) *Meccus* (6 spp) *Mapraia* (2 spp) *Nesotriatoma* (3spp) *Paratriatoma* (1sp) *Panstrongylus* (13 spp) *Triatoma* (67 spp)

Ciclo Biológico

Como todo heteróptero, os triatomíneos são paurometábolos. Assim, o seu ciclo biológico, após a fase de ovo, passa por cinco fases imaturas (ninfas de primeiro a quinto estágio) antes de atingir o estágio adulto (Fig. 39.4). Entre uma fase e outra os triatomíneos precisam se alimentar de sangue. Nos estádios mais jovens (até terceiro estágio), um único repasto pode garantir a muda; a partir do quarto estágio o inseto se alimenta mais de uma vez para obter o sangue necessário ao seu metabolismo, aumentando, a cada repasto, o contato com o hospedeiro. Naturalmente este fato tem importância epidemiológica, uma vez que, quanto mais repastos ele realize, também é aumentada a chance do inseto se infectar ao contato com um hospedeiro infectado, ou de transmitir o *T. cruzi*, caso ele próprio já albergue o parasito no seu trato digestivo. Em condições controladas de laboratório, para completar sua evolução de ovo a adulto, o triatomíneo gasta cerca de quatro meses, variando de acordo com a espécie. Na natureza, entretanto, este período é geralmente maior, dependendo das condições de temperatura, umidade e disponibilidade de alimento.

Uma fêmea de *Triatoma infestans* é capaz de botar até 300 ovos durante sua vida, que pode durar cerca de um ano e meio. O período médio de incubação é de 20 dias. Como as ninfas não possuem órgãos genitais desenvolvidos, somente os adultos são capazes de copular e o fazem várias vezes durante sua vida.

Dinâmica Populacional

Para a maioria das espécies, o tamanho da colônia dos triatomíneos associada ao homem é fator importante para que a espécie seja um transmissor eficiente da doença de Chagas, já que a transmissão por meio de dejeções é pouco eficiente, e exige uma série de coincidências para que ocorra: o inseto tem que estar infectado (as taxas de infecção variam, mas dificilmente são superiores a 30%); nesta dejeção é necessária a presença de formas tripomastigotas metacíclicas (nem toda dejeção apresenta estas formas, podendo estar presentes apenas as epimastigotas não-infectantes); o *T. cruzi* eliminado nas fezes precisa de solução de continuidade para sobreviver (descontinuidade da pele ou mucosas), uma vez que não há penetração ativa do parasita. Estima-se que a probabilidade média de que o contato com um triatomíneo infectado produza uma nova infecção por *T. cruzi* é de aproximadamente 1 em 1.000. Por esta razão o *T. infestans* e o *Rhodnius prolixus* que são consideradas as duas principais espécies vetoras na América Latina, atingem altas densidades no intradomicílio, tendo sido relatados números surpreendentes, como 6.043 *T. infestans* no Brasil, a mais de 11.000 *R. prolixus* em Honduras.

Fig. 39.4 — *Ciclo biológico dos triatomíneos. Acima: os cinco estágios ninfais (*T. infestans*). Abaixo: macho, fêmea e ovos.*

De maneira geral, o tamanho da população de triatomíneos dentro do domicílio humano está relacionado com o número de hospedeiros disponíveis. Entretanto, o *status* nutricional da população depende do número de insetos por hospedeiro. Já foi demonstrado que a quantidade média de sangue ingerido por *T. infestans, R. prolixus* e *Panstrongylus megistus* em hospedeiro não-anestesiado é inversamente proporcional à densidade do inseto. Um aumento na densidade de triatomíneos induz a uma maior percepção das picadas sofridas pelo hospedeiro, o que diminui a quantidade média de sangue ingerido por cada barbeiro por ocasionar interrupções mais freqüentes do repasto sangüíneo. Esta redução na tomada de sangue acarreta um prolongamento do estágio ninfal, redução da fecundidade das fêmeas e um aumento da probabilidade de dispersão pelo vôo dos adultos, e estes mecanismos atuariam em conjunto na regulação da densidade populacional (Fig. 39.5).

Ainda com relação à capacidade do triatomíneo ingerir sangue estaria a dinâmica de eliminação das dejeções e, conseqüentemente, da transmissão do *T. cruzi*. O momento da dejeção não só depende da espécie de triatomíneo como também da quantidade de sangue ingerido, pois os barbeiros que tomam um repasto sangüíneo maior tendem a defecar muito mais rapidamente do que aqueles que fazem um repasto menor.

Os "barbeiros" têm três tipos de dejeções: a) urina cristalina, emitida logo após cada repasto; b) urina amarelada, emitida cerca de 24 a 48 horas após o repasto e c) fezes escuras, emitidas logo após ou algumas horas depois da alimentação. Se o barbeiro estiver infectado, qualquer dos três tipos pode conter a forma infectante do *T. cruzi*, mas é a urina a que contém maior número delas. Parece que a urina dos triatomíneos tem um importante papel na diferenciação da forma epimastígota em tripomastígota metacíclica, que são eliminadas com a urina. Sabe-se, também, que se uma ninfa de primeiro estágio se alimentar uma única vez sobre um hospedeiro infectado com o *T. cruzi*, ela poderá eliminar tripomastígota metacíclico em seus dejetos durante toda a sua vida. Por esta razão, os estágios mais avançados apresentam taxas de infecção mais elevadas que as ninfas mais jovens. Sabe-se também que não ocorre transmissão do *T. cruzi* da fêmea para os ovos, nascendo todos os insetos livres do parasita. O parasita, por outro lado, não é patogênico para o barbeiro.

ECOLOGIA

A distribuição dos triatomíneos é, em geral, do tipo focal e sua densidade é condicionada pela fonte de alimentação. Enquanto esta persistir num determinado ecótopo, os insetos, especialmente os imaturos, aí permanecem.

Quando o hospedeiro ou a fonte alimentar desaparece (é comum que o animal mude ou seja predado), os triatomíneos são forçados a emigrar em busca de novo hospedeiro, sejam eles adultos ou imaturos, o que caracteriza a maioria dos ecótopos silvestres como altamente instáveis.

As ninfas estão limitadas a um deslocamento ambulatório; embora sua capacidade dispersiva seja lenta, são capazes de resistir ao jejum prolongado; os adultos, ao contrário, dispondo de reduzida reserva alimentar, deslocam-se pelo vôo, o que lhes permite migrações rápidas e a longas distâncias.

Assim, a colonização de novos ecótopos dependerá de uma série de fatores intrínsecos e extrínsecos. Como fatores intrínsecos, temos a natureza fisiológica determinada pela organização genética do indivíduo ou da população. O maior ou menor grau de plasticidade genética da população facilitará a sua adaptabilidade aos fatores intrínsecos ambientais (temperatura, umidade, elevação, pressão etc.). Um excelente exemplo de adaptabilidade comportamental determinada por essa interação é observado entre as população de *P. megistus* no nordeste, sudeste e sul do Brasil. Na região de São Felipe, no Recôncavo Baiano, esta espécie somente foi encontrada no domicílio humano e em galinheiros anexos. Ao contrário, no Sul, na Ilha de Santa Catarina, seu comportamento é quase que exclusivamente silvestre; nesta região, na época quente do verão os adultos chegam a invadir os domicílios, porém sem colonizá-los, exceto em situações muito especiais, como associados a ninhos de gambás presentes nas casas ou no peridomicílio.

Numa situação intermediária, o *P. megistus* de Minas Gerais é silvestre, porém migra no verão e eficientemente coloniza o domicílio. Algumas espécies têm comportamento semelhante a esse do *P. megistus*, e sua valência ecológica e, por conseqüência, epidemiológica, é variável de um lugar para outro.

Por outro lado, o *T. infestans* representa uma espécie altamente especializada em viver associada ao homem e aos animais domésticos. A espécie somente foi encontrada em ecótopos silvestres em algumas regiões da Bolívia, e sua dispersão pelos outros países da América se deu de forma passiva, ou seja, exemplares foram levados por viajantes em suas bagagens, convivendo estritamente no ambiente humano. Neste processo de dispersão, houve uma seleção de populações com características genéticas muito simplificadas, conferindo-lhe baixa plasticidade e poucas ferramentas biológicas que lhe permitissem adaptar-se a ambientes diferentes. Se por um lado esta extrema adaptação ao intradomicílio conferiu-lhe a posição de vetor mais importante na transmissão da doença de Chagas ao homem, por outro lado também significa grande fragilidade genética, o que torna possível a sua completa eliminação das suas áreas de ocorrência, exceto, naturalmente, do seu centro de endemismo (Bolívia).

Para as espécies que se alimentam de sangue humano ou de animais domésticos, a casa representa um ecótopo altamente estável, oferecendo diversos esconderijos e fartura alimentar durante o ano. Graças a esta estabilidade, as populações domiciliares de triatomíneos podem atingir grande número de indivíduos, ao contrário do que costuma ocorrer no ambiente silvestre.

É sabido que os triatomíneos são insetos primitivamente silvestres, tendo algumas espécies se adaptado aos ecótopos artificiais. Por sua vez, a capacidade de adaptação ao ambiente artificial difere entre as espécies, sendo então

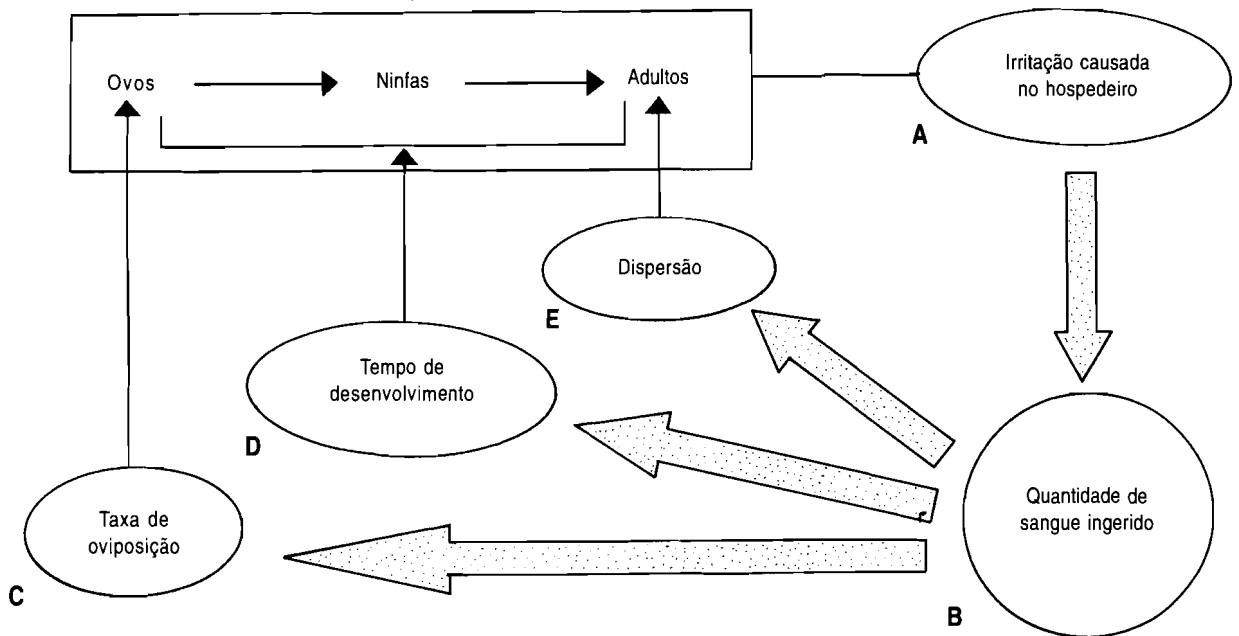



Fig. 39.5 — *Representação esquemática de fatores relacionados com a regulação da densidade dos triatomíneos (baseado em Schofield, 1985). A densidade de barbeiros associada ao hospedeiro vai determinar o grau de irritação deste (A). A irritação do hospedeiro vai modular a quantidade de sangue ingerido pelos insetos (B). A quantidade de sangue ingerida vai influenciar a taxa de oviposição das fêmeas (C). O tempo de desenvolvimento (D) e a dispersão pelo vôo dos insetos adultos (E).*

consideradas espécies de importância primária, secundária, ou até mesmo terciária na epidemiologia da doença de Chagas. As *espécies primárias* são aquelas especializadas em colonizar de maneira permanente as habitações humanas de uma determinada região, geralmente em altas densidades, com marcada antropofilia e que apresentam significativas taxas e infecção natural pelo *T. cruzi*. *Espécies secundárias* são geralmente autóctones da região, capazes de invadir e colonizar as casas em pequenas densidades. Na presença de uma espécie primária não são capazes de colonizar o intradomicílio. Sendo nativos e ubiquistas, em geral ocupam ecótopos naturais e artificiais próximos das casas, associados a reservatórios silvestres e peridomiciliares, apresentando diferentes graus de antropofilia. Em algumas situações particulares podem constituir grandes colônias.

Com base nos diferentes graus de adaptação aos vários ambientes, Barretto (1979) propôs a seguinte classificação ecológica para os triatomíneos:

1) Tipicamente silvestres: espécies encontradas unicamente em ecótopos silvestres: *Triatoma dispar* (Panamá) que vive junto com preguiças; *Psammolestes tertius* e *P. coreodes* que vivem em ninhos de joão-graveto e anu.

2) Silvestres, cujos adultos invadem ecótopos artificiais: *Panstrongylus diasi* (Sudeste e Centro-Oeste do Brasil) e *P. lutzi* (Nordeste), cujos ecótopos silvestres são desconhecidos, mas os adultos freqüentemente invadem as casas, sem formar colônias; o mesmo para o *Rhodnius domesticus,* encontrado em ninhos de rato na baixada litorânea brasileira.

3) Silvestres, cujos adultos invadem ecótopos artificiais e formam pequenas colônias: *Rhodnius neglectus* (vale do Rio Grande, Brasil) que vive em palmeiras. *Triatoma platensis* (Argentina) que vive em ninhos de aves; *Triatoma protacta* (Estados Unidos), que vive em ambientes silvestres, mas podem formar colônias em galinheiros, pombais e até domicílios humanos, indicando um início de adaptação aos ecótopos artificiais; *Panstrongylus geniculatus,* que vive em buracos de tatus, em toda a região neotropical, e recentemente tem sido encontrado colonizando chiqueiros no Estado do Pará.

4) Triatomíneos que se colonizam indiferentemente em ecótopos naturais e artificiais: as espécies aqui envolvidas circulam freqüentemente entre ambientes silvestre e peridomiciliar (galinheiros, chiqueiros, paióis) veiculando o *T. cruzi*; em alguns casos (*P. megistus*, *R. prolixus*), invadem domicílios e formam colônias permanentes. Exemplo: *Panstrongylus megistus, Rhodnius prolixus, Triatoma sordida, Triatoma maculata, Triatoma pseudomaculata, Triatoma brasiliensis* etc.

5) Triatomíneos bem adaptados aos ecótopos artificiais, mas ainda com focos residuais silvestres: parece que a única espécie nessas condições é o *Triatoma infestans*, uma espécie bem adaptada às habitações humanas, apresentando raramente colônias em ambientes silvestres, representados por tocas de roedores localizadas sob pedras.

6) Triatomíneos completamente domiciliados: a única espécie nessa condição é a *Triatoma rubrofasciata*, encontrado em colônias no telhado de casas, em contato com ratos e morcegos na orla marítima de vários países do mundo. Na Índia e Brasil (Estado de Minas Gerais) já foram encontrados no interior formando colônias populosas. Atualmente tem sido encontrado com freqüência em áreas urbanas do estado do Maranhão.

Para se verificar a presença de barbeiros dentro das habitações, podem ser usados os seguintes recursos:

- procura de sinais de dejetos (gotas escuras ou claras, dependendo da digestão do sangue, às vezes "escorridas" nas paredes), localizadas principalmente junto das camas;
- procura de exúvias nas paredes e frestas;
- pulverização de pirisa (40ml do produto em 1.000ml de água) sobre as paredes e aguardar 15 minutos para verificar o efeito desajolante do piretro e o aparecimento de barbeiros fugindo das frestas;
- utilização de caixas de Gomez-Nunez: têm por objetivo oferecer um esconderijo aos triatomíneos, onde os mesmos possam ser facilmente localizados. Confeccionadas com papelão, semelhantes à tampa de caixa de sapato, medindo 30cm de largura, 40 de altura e 3cm de profundidade, são afixadas nas paredes, próximas às camas; após alguns dias de repouso, verifica-se a presença de barbeiros dentro delas, seja para fins de pesquisa, estudando-se a incidência de barbeiros, a variação estacional dos mesmos etc., ou simplesmente para detectar a sua presença nas caixas, o que constitui indicação suficiente para que a casa seja borrifada.

PRINCIPAIS ESPÉCIES DE TRIATOMINAE

Têm importância epidemiológica na transmissão do *T. cruzi* aos humanos apenas as espécies que colonizam no domicílio e peridomicílio. Porém, "todas as espécies de triatomíneos são vetores em potencial do *T. cruzi*, mas apenas em alguns poucos casos todas as condições necessárias são preenchidas para transformar uma espécie de potencial em um real e efetivo transmissor da doença de Chagas humana" (Lent & Wigodzinsky, 1979). Essas condições são:

- adaptação à habitação humana;
- alto grau de antropofilia;
- curto espaço de tempo entre hematofagia e defecação.

No Brasil, pela ordem de importância, temos as seguintes espécies: *Triatoma infestans*, *Panstrongylus megistus, T. brasiliensis, T. pseudomaculata e T. sordida.* Com menor importância pode-se citar o *Rhodnius neglectus, T. vitticeps* e o *T. rubrofasciata* (Fig. 39.6), cuja distribuição geográfica é apresentada na Fig. 39.7.

TRIATOMA INFESTANS

Espécie de tamanho médio, variando o comprimento de 21-26mm no macho e 26-29mm na fêmea. Cor geral negra ou marrom-escuro com marcações amarelo-pálido no cório, conexivo e patas (trocânter e base dos fêmures). Cabeça negra. Pronoto e escutelo homogeneamente escuro, negro ou marrom bem escuro. Abdome negro a marrom-escuro; conexivo igualmente escuro com manchas amarelo-claro, mais próximas da margem posterior das divisões segmentares, porém sem atingi-las.

É espécie predominantemente domiciliar, colonizando-se em grande quantidade nas frestas das cafuas de barro e pau-a-pique. No Brasil, é menos freqüente no peridomicílio (galinheiros). Na Bolívia, Argentina e Uruguai também pode ser encontrado com frequência no peridomicílio. Esta espécie é

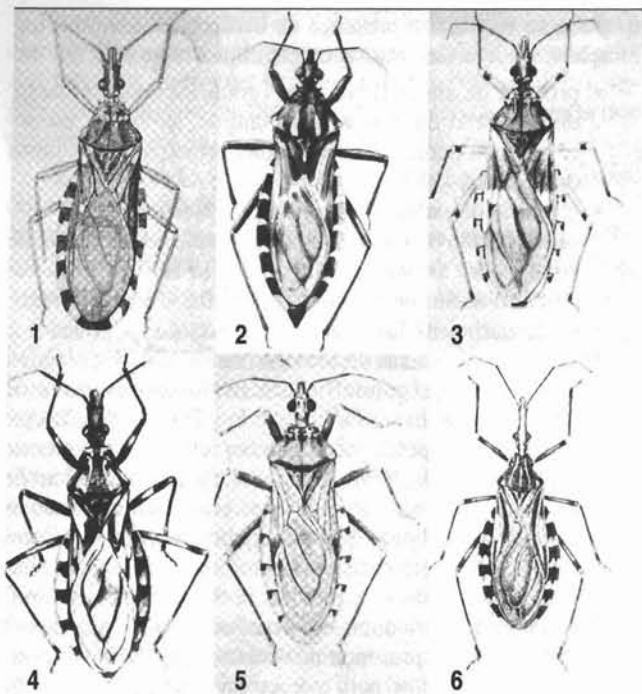



Fig. 39.6 — *Principais espécies de triatomíneos (barbeiros) em nosso meio: 1 — Triatoma infestans (cor geral negra com manchas amarelas no conexivo e trocânteres); 2 — Panstrongylus megistus (cor geral negra com manchas vermelhas no conexivo e pronoto); 3 — Triatoma sordida (cor geral amarelo-palha, tendo no conexivo manchas negras semelhantes a nota musical); 4 — Triatoma brasiliensis (cor geral escura, trocânteres negros, anelações amarelas nas tíbias e manchas amarelas no conexivo e pronoto); 5 — Panstrongylus geniculatus (transmissor entre tatus: cor geral amarelada com faixa negra transversal na porção posterior do pronoto e lobos anteriores do pronoto sarapintado de preto); 6 — Rhodnius neglectus (pouca importância epidemiológica, mas representa o gênero em nosso meio) (fotos gentilmente cedidas por Lent & Wygodzinsky: Triatominae, 1979).*

original da Bolívia, único país onde pode ser encontrado no ambiente silvestre em associação com roedores sob locas de pedras. A partir daí se dispersou passivamente para o Paraguai, Argentina, Uruguai, Peru e Chile. Chegou ao Brasil via Argentina e Paraguai, com as migrações humanas. No final da década de 60 atingiu sua expansão máxima, apresentando focos em Alagoas, Pernambuco, Paraíba e Piauí. Na áreas onde não é combatido pode apresentar infestações em altíssimas densidades, não sendo raro o encontro de 3.000 ou mais insetos dentro de uma única casa. Esta característica conferiu-lhe o título de espécie mais importante no Brasil, apesar de não ser autóctone, sendo responsável por altas taxas de prevalência da doença de Chagas nas suas áreas de ocorrência. Com o programa de controle vetorial executado pela antiga SUCAM, atual Fundação Nacional de Saúde, a espécie foi eliminada de amplas áreas em nosso País.

Panstrongylys megistus

Espécie grande medindo os machos de 26-34mm e as fêmeas 29-38mm. Cor geral negra com manhas vermelhas ou avermelhadas no pescoço, pronoto, escutelo, cório e conexivo. Cabeça negra. Pronoto com o lobo anterior negro, raramente com duas pequenas manchas vermelhas; lobo posterior rugoso com quatro manchas vermelhas, sendo duas longas e duas mais curtas; patas totalmente negras. Abdome negro com manchas vermelhas do conexivo atingindo a margem posterior dos segmentos.

É uma espécie de grande importância na transmissão da doença de Chagas ao homem no Brasil, sem, no entanto, produzir colônias tão grandes como as de *T. infestans*. Também tem grande importância histórica, uma vez que foi dissecando um exemplar desta espécie que Carlos Chagas verificou pela primeira vez a presença de formas evolutivas de *T. cruzi* em barbeiros, fechando assim o ciclo da doença de Chagas. Especialmente associada a regiões de clima mais úmido, é encontrada nos seguintes estados: Pará, Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Minas Gerais, Goiás e Mato Grosso do Sul. De São Paulo para o Sul diminui sua densidade intradomiciliar e sua importância vetorial. Em Minas Gerais, Bahia, Alagoas e Pernambuco é a principal espécie autóctone transmissora. Também já foi encontrada na Argentina, Paraguai e Bolívia.

Triatoma brasiliensis

Espécie de porte médio, medindo os machos 22-25mm e as fêmeas 23-26mm. Cor geral variando de marrom-escuro a negro. Cabeça rugosa e legeiramente granulosa, negra com manchas marrom-claro ou amareladas no pescoço. Pronoto negro com duas faixas longitudinais que se estendem desde a parte mediana do lobo anterior até a margem do lobo posterior. Escutelo triangular, de coloração marrom, sendo a ponta do processo, amarelo-palha. Patas negras ou marrom-escuro com manchas claras nos trocânteres, meio dos fêmures e extremidades das tíbias. Hemiélitos com o cório amarelo-claro, com manchas escuras. Abdome negro ou marrom-escuro com manchas claras subtriangulares ou retangulares no conexivo, não atingindo os limites dos segmentos.

Essa espécie apresenta-se com grande variabilidade cromática, havendo populações que se situam entre as formas mais claras e as melânicas.

É a principal espécie vetora do *T. cruzi* no Nordeste, sendo encontrada no meio silvestre (sob pedras, em associação com roedores), peridomiciliar e domiciliar. Seu centro de dispersão corresponde ao domínio paisagístico da caatinga. Espécie extremamente voraz, chegam a atacar o homem e os animais, mesmo durante o dia.

Triatoma pseudomaculata

Espécie de porte médio, medindo os machos 17-19mm de comprimento e as fêmeas 19-20mm.

Cor geral negra ou marrom-escuro com manchas alaranjadas ou amareladas. Cabeça negra. Pronoto marrom-escuro ou negro com quatro manchas alaranjadas, sendo as duas centrais menores e próximas das bordas posteriores, enquanto as duas laterais alongam-se entre a borda posterior do pronoto e o lobo anterior. Escutelo homogeneamente escuro. Hemiélitros de cor geral escura ou negra, com manchas sub-basais e subapicais de cor alaranjada. Patas homogeneamente escuras. Conexivo alaranjado ou amarelo-palha com faixas transversais largas e negras ao longo do segmento, na sutura intersegmental.

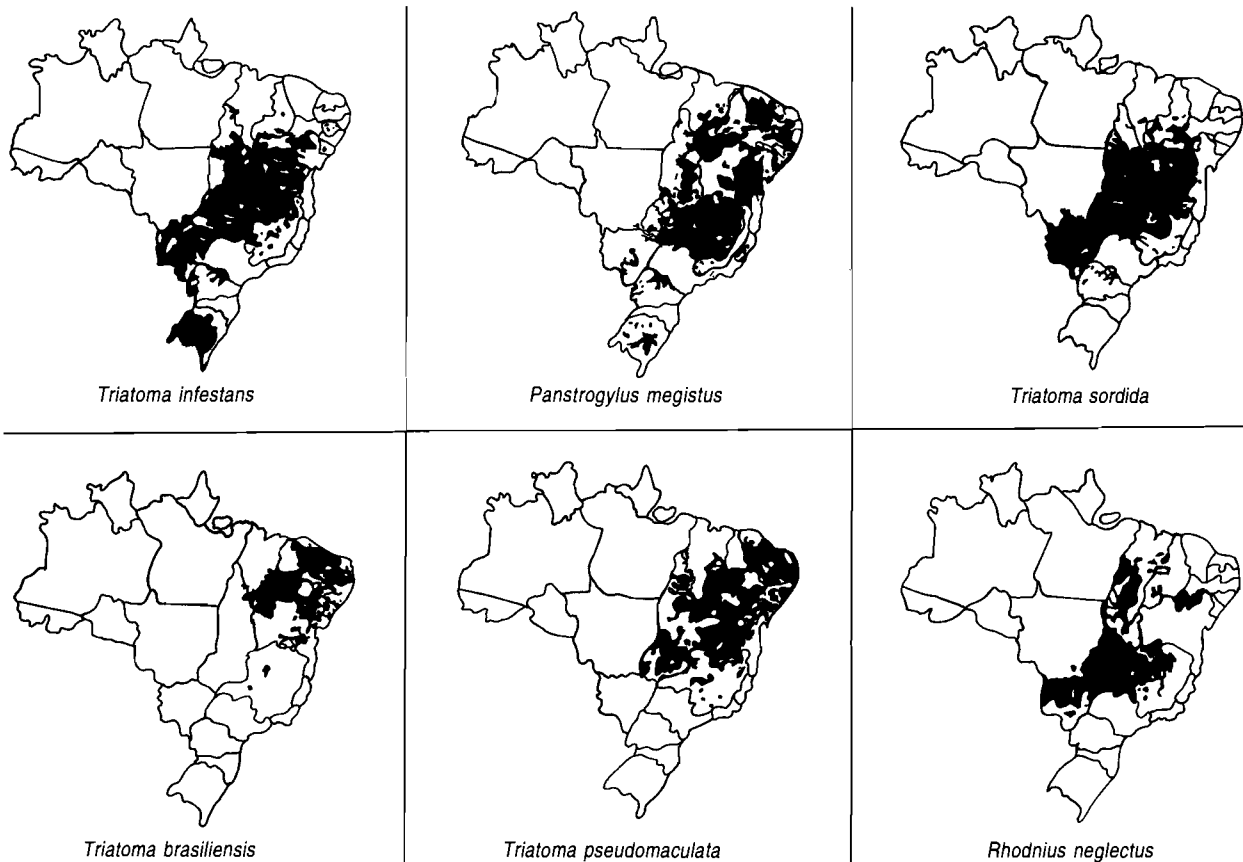



Fig. 39.7 — *Distribuição geográfica das principais espécies de triatomíneos brasileiros. Fonte: Silveira AC, Feitosa VR & Borges R. Distribuição de triatomíneos capturados no ambiente domiciliar, no período de 1975/83. Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais 36:313-314, 1984.*

Juntamente com o *T. brasiliensis,* é muito freqüente nos peridomicílios do Nordeste brasileiro, mais raramente formando colônias intradomiciliares. Muito recentemente foi encontrado um extenso foco de colonização em uma área da periferia de Sobral, Estado do Ceará, demonstrando, no entanto, um potencial biológico até então desconhecido.

Durante muito tempo, essa espécie foi confundida com o *Triatoma maculata*, da qual é bastante próxima; distingue-se dela, não só pelas características morfológicas, fisiológicas e genéticas, como pela distribuição geográfica. *T. maculata* é espécie restrita a Roraima, Venezuela, Suriname e Guiana.

Triatoma sordida

Espécie também de porte médio, medindo os machos 14-19mm, e as fêmeas 15-20mm. Cor geral variando entre marrom-claro e escuro, com manchas amarelo-palha na cabeça, pronoto, escutelo, hemélitros, patas e conexivo. Cabeça marrom com área anteocular amarelada, rugosa e granulosa. Pronoto marrom, com processos e áreas elevadas do lobo anterior amarelos, bem como duas pequenas manchas amareladas, lateralmente, no lobo posterior. Pernas com coxa, trocânter e fêmur amarelo-palha, tendo este último um anel escuro subapical; tíbias gradativamente escurecendo da base para o ápice. Escutelo com extremidade clara. Cor geral de hemélitros variando de marrom-claro a escuro. Cório com manchas na base e no ápice. Conexivo claro com manchas escuras que se assemelham a notas musicais.

No ambiente natural tem no cerrado o seu centro de dispersão. Assim como o *T. pseudomaculata*, é predominantemente peridomiciliar, sendo freqüente seu encontro em galinheiros, pombais, paióis etc., sendo, portanto, nestas situações, um transmissor secundário. Atualmente, é a espécie mais capturada no Brasil; em Minas Gerais, Goiás, Bahia e sul de Tocantins é freqüentemente encontrada no introdomicílio formando pequenas colônias.

Rhodnius neglectus

Espécie de porte médio, medindo os machos de 17-19mm, e as fêmeas de 18-21mm. Cor geral marrom-claro, com manchas marrom na cabeça, pronoto, escutelo, cório e conexivo; áreas amareladas no conexivo, coxas, trocânteres e ventralmente no abdome. Cabeça muito alongada, maior que o comprimento do pronoto e com uma elevação na linha mediana de sua superfície dorsal. Pronoto com lobo anterior quase que totalmente liso, e o posterior rugoso-granuloso; ângulos anterolaterais, salientes (colar). Escutelo com duas formações bifurcadas, unidas na base e formando um único tronco, ao atingir o processo apical.

É uma espécie silvestre que habita diversos ninhos de animais em palmeiras (macaúba, buriti e babaçu, entre ou-

tras). Ultimamente, tem sido encontrada colonizando galinheiros e pombais e, às vezes, invadindo domicílios, indicando uma tendência à adaptação às habitações humanas. No Brasil, é visto nos Estados de Minas Gerais, Bahia, Goiás, Mato Grosso e São Paulo.

Triatoma vitticeps

É uma das maiores espécies conhecidas, medindo os machos 27-33mm e as fêmeas 28-38mm. Cor geral marrom-escuro a negro com manchas claras alaranjadas. Cabeça marrom-escura com uma mancha longitudinal avermelhada ou alaranjada que se estende do nível dos ocelos ao clípeo. Pronoto igualmente escuro com seis manchas longitudinais no lobo posterior. Escutelo escuro, com depressão central larga e alaranjada. Hemélitro marrom-escuro, mais escuro no centro do cório e na base das células da membrana. Cório com manchas claras basais e subapicais e, em muitos casos, com uma faixa estreita ao longo da nervura costal. Pernas uniformemente escuras. Conexivo marrom-escuro com manchas amareladas ou vermelho-alaranjadas claras transversais, menores que a marcação escura, mais próximas da margem posterior do segmento do que da sutura anterior.

Espécie silvestre mas que pode invadir as casas esporadicamente. No Espírito Santo, esta espécie foi encontrada em 19 municípios do estado, em domicílios e anexos, talvez em fase de adaptação, sem, contudo, formarem colônias numerosas. Uma vez que apresenta altos índices de infecção, há risco de contaminação humana por esta espécie.

Triatoma rubrofasciata

Comprimento do macho 19-24mm e da fêmea 20-25mm. Cor geral marrom-escuro e negra, com marcações mais claras de cor laranja ou avermelhada. Cabeça muito granulosa no dorso e homogeneamente escura, tendo o pescoço amarelado na parte dorsal. Pronoto negro ou marrom-escuro, com uma faixa avermelhada acompanhando a margem do pronoto. Escutelo escuro com o ápice avermelhado-claro. Hemélitro granuloso, escuro, tendo na margem externa do cório uma faixa laranja-avermelhada. Conexivo com segmentos escuros, tendo as margens externas e as suturas intersegmentais de coloração laranja-avermelhado.

É espécie originária da Índia, espalhada hoje nas regiões costeiras de todo o trópico. Foi a primeira espécie descrita; é intimamente associada ao rato doméstico (*Rattus rattus rattus*), transmitindo-lhe o *Trypanosoma conorrhini*. Com relação ao *T. cruzi*, infecta-se facilmente, mas deve ser considerado um vetor secundário. Em São Luís, Maranhão, tem sido encontrado ingurgitado com sangue humano, com relativa freqüência. Pode ser considerada a única espécie estritamente domiciliar.

Rhodnius prolixus

Espécie de tamanho médio, apresentando os machos de 17-20mm de comprimento e as fêmeas de 19-22mm. Espécie muito semelhante ao *R. neglectus*, dela se diferenciando pelas seguintes características: ligeiramente maior; desprovida de uma faixa longitudinal amarela no abdome; ângulos ântero-laterais do colar (pronoto) pouco salientes.

É o principal vetor da doença de Chagas na Venezuela, Colômbia e Guiana, sendo, também, importante no México, Nicarágua, Guatemala, Honduras, El Salvador, Costa Rica e norte do Panamá. Recentes estudos genéticos vêm demonstrando que a espécie foi passivamente introduzida na América Central, sendo, portanto, nesta região, passível de ser eliminada. É na Venezuela e Colômbia, espécie de elevadíssima valência epidemiológica, visto que alimenta-se do sangue de praticamente qualquer vertebrado terrestre e é extremamente ativa, deslocando-se constantemente entre o hábitat silvestre, peridomiciliar e domiciliar. No Brasil, sua presença é muito discutida por ser freqüentemente confundida com a *R. neglectus*. Seu encontro foi confirmado em ambiente silvestre (palmeiras) no Estado de Tocantins, sem porém, qualquer importância na transmissão do *T. cruzi* ao homem.

Triatoma dimidiata

Espécie grande, medindo os machos 24-32mm e as fêmeas 24-35mm. Cor geral marrom-escuro (pícea) a negro, com manchas de cor laranja no cório e conexivo. É espécie com grande variação cromática.

É importante transmissor de *T. cruzi* nas zonas de menor elevação em vários países da América Central, Peru e Equador.

CONTROLE

Das cerca de 137 espécies de triatomíneos existentes, menos de metade pode conviver com o homem, assumindo maior ou menor importância epidemiológica conforme o seu potencial de colonização domiciliar (formação de colônias dentro das casas, que significa o encontro de formas imaturas de barbeiros). A maioria dos triatomíneos conserva seu hábitat primitivo, representado pelos seus ecótopos silvestres. A modificação do ambiente natural pelo homem destrói estes ecótopos e desfaz-se o equilíbrio biológico que controla o número de exemplares existentes nestas populações. Neste processo, alguns animais podem desaparecer, e outros passam a buscar novas alternativas de sobrevivência. No Estado de São Paulo foi demonstrado que em regiões preservadas, o *T. sordida* silvestre vive em equilíbrio com seus predadores naturais. Como resultado da implantação de áreas de pastagem nestes locais, as árvores derrubadas e mortas transformam-se em novos ecótopos, e o desaparecimento de seus predadores permite o aumento da população deste triatomíneo, com maior risco de invasão de ecótopos silvestres e domiciliares.

A implantação, neste ambiente modificado, de habitações de má qualidade, muitas vezes utilizando barro e paus roliços, oferece aos triatomíneos as condições necessárias para a sua sobrevivência: temperatura e umidade adequados, esconderijos (principalmente as frestas das paredes) e alimentação (animais domésticos e o próprio homem).

O trabalho de controle dos triatomíneos deve levar em consideração esse ambiente no qual a doença de Chagas é transmitida. A casa deve ser compreendida dentro do contexto de injustiça social e desvalorização do homem do campo, refletindo o papel marginal das populações rurais. A destruição do meio ambiente, por sua vez, reflete, por um

lado, o despreparo deste homem rural, ainda utilizando técnicas agrícolas ultrapassadas e predatórias, e, por outro lado, a falta de uma política de conservação da natureza.

Importante ainda considerar que a ocorrência do ciclo silvestre do *T. cruzi* e a existência de pessoas já infectadas limitam a intervenção dos órgãos de saúde pública ao *controle* da sua transmissão, não sendo possível a sua erradicação.

Métodos de Controle

Os triatomíneos são responsáveis por mais de 80% dos casos da doença de Chagas humana, e por isso são considerados o principal alvo para o controle transmissão desta doença. Apesar de existirem alguns métodos de controle em fase experimental, como os hormônios juvenilizantes, inibidores ou estimuladores de crescimento e controle biológico através de fungos, micro-himenópteros e outros artrópodes, todos apresentam muito baixo impacto sobre as populações de triatomíneos, que seguem convivendo com suas fontes de alimentação (inclusive o homem) e mantendo o risco de transmissão do *T. cruzi.* A aplicação de inseticidas de ação residual nos focos de triatomíneos presentes nas construções humanas (ambiente artificial), a melhoria habitacional e a educação em saúde são, indiscutivelmente, os métodos mais indicados para o controle dos barbeiros.

Melhoria Habitacional e Educação em Saúde

Os benefícios da melhoria habitacional transcendem o objetivo único de controle da transmissão da doença de Chagas. A melhoria do padrão sanitário também evitará doenças, como a tuberculose, hanseníase, verminoses etc., e a colonização da casa por outros insetos e aracnídeos, trazendo como conseqüência mais saúde para os seus moradores. Várias técnicas de construção simples e barata têm sido desenvolvidas, na busca de alternativas aplicáveis a programas que visem à melhoria ou substituição de habitações rurais, como a obtenção de massas e tijolos mais resistentes que o adobe e barro normalmente utilizados. No entanto, a implantação desses programas é uma decisão de caráter político a favor das populações pobres, que não têm acesso à terra e aos meios de produção. Neste panorama de miséria e abandono, dificilmente o homem rural teria individualmente como investir na melhoria de uma casa, que, além do mais, não lhe pertence, na qual ele nem sabe por quanto tempo estará morando.

Não se pode perder de vista, no entanto, que a melhoria habitacional pode também representar uma medida paliativa no controle da doença de Chagas, desde que não seja acompanhada de mudanças de comportamento do morador. Algumas experiências vêm mostrando que casas de alvenaria recém-construídas podem ser rapidamente povoadas por triatomíneos, desde que seja mantida a desorganização (sujeira) interna e os esconderijos necessários para alojamento dos barbeiros. Além disso, é preciso que a nova construção esteja ao alcance da população (baixo custo; utilização de matéria-prima disponível na região; repasse de tecnologia de construção) para possíveis reformas posteriores. Caso contrário, essas modificações serão feitas da mesma maneira de antes, facilitando a recolonização das casas por triatomíneos silvestres ou procedentes de habitações próximas infestadas.

Tendo em vista a importância do peridomicílio na manutenção de grandes populações de triatomíneos muito próximas às moradias, a melhoria habitacional deve estender-se ainda aos seus anexos (galinheiros, chiqueiros, paióis, currais etc.), entendendo-se *domicílio + peridomicílio* como uma unidade epidemiológica.

Infelizmente, dentro do atual sistema, o custo que isto representa (estima-se em torno de US$ 1.200 o preço de cada casa) inviabiliza as iniciativas de melhoria da habitação rural, especialmente quando se constatam as limitações do próprio sistema de financiamento da casa própria, que não atende às necessidades da população mesmo nas áreas urbanas mais desenvolvidas.

Importante ressaltar que programas deste tipo não podem apresentar um caráter vertical, impondo à população um padrão de casa que não respeite seus hábitos, necessidades e cultura. Lembrando a educadora sanitária Hortência de Hollanda: "A morada do homem não se restringe às quatro paredes de uma casa: é onde se preparam os alimentos que se come, onde se repousa de um dia de trabalho, onde se fazem os filhos e onde eles crescem."

Inseticidas

Os inseticidas correspondem ao método mais barato e rápido de controle dos triatomíneos. Sua aplicação faz com que a população intradomiciliar caia rapidamente, obtendo-se a negativação das casas em pouco tempo e a interrupção da transmissão vetorial da doença de Chagas.

Até a década de 80 eram utilizados contra os triatomíneos os inseticidas organoclorados (BHC e Dieldrin), alguns organofosforados (Malathion) e carbanatos (Propoxur). O BHC era o inseticida de escolha, pois era barato, fácil de aplicar e com efeito residual considerado longo (até quatro meses). Entretanto, como não é biodegradável, o seu uso continuado na agricultura levou a casos de intoxicação animal e humana (hemorragia capilar cerebral, hepática e renal) e ao desequilíbrio biológico, no culminou a suspensão da sua fabricação. Em nosso meio, o BHC era utilizado na concentração de 30% de isômero gama/0,5g por metro quadrado, em duas pulverizações anuais, unicamente dentro das habitações (humana ou animal) e por pessoal treinado. Os organofosforados foram mais raramente utilizados em programas de saúde pública por apresentarem pequeno poder residual e serem altamente tóxicos para o homem (inibem a acetilcolinesterase). O Malathion já foi utilizado no Programa de Controle da Doença de Chagas como inseticida alternativo, na falta de outro produto que pudesse substituir o BHC.

Felizmente, na falta do BHC, outros inseticidas já vinham sendo testados contra triatomíneos, e o Programa de Controle da Doença de Chagas (que será discutido a seguir) passou a utilizar aqueles com comprovada ação sobre os barbeiros. São eles os *piretróides*, ésteres do ácido crisantêmico, substâncias sintéticas análogas ao piretro, inseticida natural extraído de uma planta (*Chrysanthemum cinenariaefolium*). Atualmente os mais utilizados são a deltametrina ($25mg/m^2$), cipermetrina ($125mg/m^2$) e a lambdaciolotrina ($30mg/m^2$), complexas moléculas semelhantes às piretrinas naturais, caracterizadas por: a) alto poder inseticida; b) degradação rápida no solo, evitando problemas de contaminação ambiental; c) longo efeito residual (acima de

12 meses); d) baixa toxicidade; e) efeito repelente; f) sem odor. A alta tecnologia utilizada para a síntese dessas moléculas é propriedade das grandes multinacionais, e os países subdesenvolvidos estão longe da possibilidade de produzi-las. A importação do princípio ativo faz com que estes inseticidas tenham preço muito elevado.

Não existe nenhum relato de resistência de triatomíneos a qualquer destes inseticidas, exceto para o *Rhodnius prolixus* ao Dieldrin (organoclorado) em alguns focos restritos na Venezuela.

Em São Paulo, a Secretaria de Estado da Saúde antecipou-se ao Governo Federal na elaboração de um programa de controle da doença de Chagas, através da sua Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN), conseguindo o controle da transmissão vetorial no estado ao final da década de 70. Essa experiência forneceu subsídios técnicos e operacionais à expansão do mesmo programa ao nível nacional, até recentemente executado pela Fundação Nacional de Saúde — Ministério da Saúde). Os trabalhos desenvolvidos constavam das seguintes etapas:

a) Fase preparatória — liberação de recursos financeiros, seleção de pessoal, treinamentos, cadastramento das casas, visitas às mesmas, orientando os moradores sobre hábitos de limpeza, higiene e o serviço que seria feito;

b) Fase de ataque — desdobrada em duas etapas: etapa de "arrastão", quando todas as casas e anexos da área com ou sem barbeiros deviam ser pulverizados com inseticida; etapa de "rociado seletivo", na qual se fazia a procura de barbeiros em cada casa, expurgando-se apenas as positivas. Esta atividade era repetida tantas vezes quanto necessário, até que se obtivesse a interrupção da transmissão da doença de Chagas. A periodicidade das borrifações dependia da ação residual do inseticida utilizado, sendo semestral com o BHC e anual com os piretróides;

c) Fase de vigilância — caracterizada pela ausência de triatomíneos nas casas, os quais, aparecendo esporadicamente, são notificados pelos moradores, sendo então combatidos (borrifação da casa).

O controle químico sistemático apresentou ótimos resultados, principalmente nas áreas infestadas pelo *Triatoma infestans*; que é bem adaptado aos domicílios, sendo, portanto, mais vulnerável à ação dos inseticidas. A resposta deste triatomíneo ao controle químico realizado no Brasil pode ser vista na Fig. 39.8. Já nas áreas de *Triatoma brasiliensis, Panstrongylus megistus*, *Triatoma sordida* e outras espécies que se colonizam indiferentemente nos domicílios e em ambientes silvestres, o combate é mais difícil, pois pode haver uma recolonização dos ecótopos artificiais. Para essas espécies, necessita-se de esquemas de combate mais dinâmicos e uma vigilância mais abrangente.

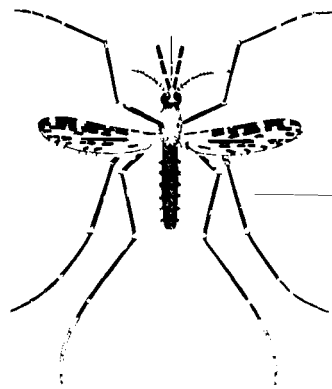
A disponibilidade hoje de inseticidas com maior poder residual (piretróides) constitui importante avanço no controle dos barbeiros. Além disso, a participação da população é fundamental para consolidar o controle químico, através da vigilância e educação sanitárias.

Com base, principalmente, nos bons resultados obtidos com esta metodologia para eliminação do *T. infestans* no Brasil, a partir de 1991 deu-se início a uma iniciativa conjunta contra esta espécie pelos países que integram o Cone Sul (Argentina, Uruguai, Paraguai e Brasil), além do Chile e, recentemente, a Bolívia e o Peru. Desde então tem-se obtido grande impulso na direção de eliminação continental desta espécie, trazendo grande impacto sobre as taxas de transmissão domiciliar do *T. cruzi*. As fases de eliminação desta espécie no Brasil estão apresentadas na Fig. 39.8. Passados os primeiros momentos de comemoração por esta irrefutável vitória, evidencia-se neste momento a necessidade de reestruturação das atividades de controle dos triatomíneos, considerando-se um novo panorama epidemiológico e as profundas reformas pelo que passou o Ministério da Saúde. A partir da publicação da portaria normativa do Ministério da Saúde 13.99, de dezembro de 1999, o controle de vetores passou a ser responsabilidade dos municípios, de acordo com os pressupostos do Sistema Único de Saúde, sob a supervisão das Secretarias Estaduais de Saúde, e normatizado ao nível federal pela Agência de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde. O controle dos triatomíneos, hoje, depende

Fig. 39.8 — *Eliminação do* T. infestans *no Brasil: A. municípios infestados pela espécie, anteriormente a 1983; B. distribuição da espécie em 1991, data de início das atividades da iniciativa do Cone Sul; C. distribuição da espécie no final de 1995 (com a autorização de Schofield & Dias,* Advances in Parasitology *vol. 42, 1999).*

de programação e das prioridades orçamentárias dos municípios, e nestes últimos anos tem sido profundamente afetado, em muitas regiões sendo complemente desmontado. Caso não se tome uma providência imediata e urgente, todo o sucesso obtido nos anos anteriores poderá ser perdido, e a transmissão da doença de Chagas poderá novamente atingir os números do passado. É lamentável que isto esteja acontecendo no Brasil, que serviu de modelo para a Iniciativa de Eliminação do *Triatoma infestans* dos países do Cone Sul, e também de iniciativas semelhantes na América Central e dos países andinos contra o *R. prolixus*. Além disso, as demais espécies como o *P. megistus, T. brasiliensis, T.sordida, T. pseudomaculata*, e outras podem também transmitir da doença de Chagas, e exigem atenção contra suas permanentes tentativas de colonização das casas. Nesta perspectiva trabalham hoje as Secretarias Estaduais de Saúde, na montagem de um sistema de vigilância epidemiológica calcada na detecção precoce de triatomíneos no ambiente domiciliar pelos próprios moradores, que notificarão o encontro do inseto à instância municipal responsável pelo controle de vetores, culminando com uma investigação em busca de focos triatomínicos a serem combatidos (borrifação com inseticidas adequados). Este procedimento depende da participação dos moradores, que deverão estar motivados e instruídos por equipes de educação em saúde para o reconhecimento dos triatomíneos e notificação do encontro, e também para outros desdobramentos esperados que incluem proceder mudanças no espaço físico que evitem a recolonização por triatomíneos (organização da casa e do peridomicílio, afastamento dos animais que servem de fontes de alimentação, uso de materiais inadequados à instalação de triatomíneos nos ecótopos peridomiciliares etc.). Além disso, é importante assinalar a importância das profundas mudanças a que o meio ambiente tem sido submetido, alterando o padrão epidemiológico a que estávamos acostumados. Tem se tornado cada vez mais comum o encontro de triatomíneos na periferia das cidades, que albergam hoje cerca de 70% da população brasileira, vivendo freqüentemente nas mais precárias condições. Até o momento não se pode caracterizar este fato como sendo a urbanização dos barbeiros, mas é importante estar atentos e evitar que isso se concretize. Em paralelo, outra situação alarmante refere-se à Amazônia, onde já foram assinaladas 18 espécies de triatomíneos, e relatados inúmeros casos de doença de Chagas humana. Interessante que nesta região não se evidencia a colonização das habitações pelos triatomíneos, que são eventualmente encontrados, não se correlacionando diretamente com a presença de barbeiros com infecção humana. Esta situação está sendo estudada nos diferentes países amazônicos, inclusive o Brasil, e poderá configurar um distinto modelo de transmissão, para o qual o controle através da borrifação com inseticidas não parece adequado. Finalmente, e considerando o caráter enzoótico da infecção pelo *T. cruzi*, e as diferentes situações geradas pelas especificidades locais, o conhecimento da ecologia, biologia, comportamento e sistemática dos triatomíneos é de grande importância para a adequação do controle a essas diferentes situações.

Cimicidae

40

David Pereira Neves

INTRODUÇÃO

Na família Cimicidae são encontrados os insetos popularmente conhecidos como "percevejos de cama". Os "percevejos" eram muito comuns em diversas partes do mundo até o final da década de 40. Durante as décadas de 50 e 60, devido ao uso de inseticidas de efeito residual como o DDT e BHC, além da melhor higiene doméstica (trocar e lavar roupas de cama, varrer a casa etc.) esses insetos tornaram-se raros. Atualmente, em vista do aparecimento de resistência, aumento da densidade populacional na periferia das cidades e baixas condições sociais, está ocorrendo um novo surto de percevejo em numerosas cidades brasileiras. Esse surto está ocorrendo principalmente em favelas, acampamentos de operários de grandes obras civis, quartéis etc. Portanto, está se tornando necessário o reestudo dos hábitos e da ecologia dos percevejos objetivando o seu controle. Experimentalmente, podem transmitir o *T. cruzi*, a *Borrelia recurrentis* e a *Yersinia pestis*. Entretanto, naturalmente, não são capazes de fazê-lo, e sua importância médica está relacionada diretamente com a espoliação sangüínea e a interrupção do repouso noturno de humanos. (Mais informações sobre Cimicidae, ler a revisão de Forattini, O *Rev. Saúde Púb.*, vol. 24, 1990, ou a Tese de Doutorado de Nagem, R.L., 1990.)

MORFOLOGIA

A Fig. 40.1 dá a morfologia geral de um cimicídeo. Salientamos que as formas adultas também são ápteras, possuindo apenas dois rudimentos de asas anteriores, em forma de escama.

CLASSIFICAÇÃO

Compreende seis subfamílias, das quais apenas a Cimicinae possui espécies de interesse médico. O gênero mais importante é o *Cimex*, com várias espécies, sendo duas ectoparasitos humanos: *C. lectularius* e *C. hemipterus*.

Cimex lectularius. São percevejos pequenos (cerca de 5mm de comprimento); apresentam cor cinza-amarronzada. É encontrado em todo o mundo, tanto nas zonas temperadas como tropicais. Pode ser capturado em casa (camas ou abrigos de morcegos) e galinheiros.

Cimex hemipterus. São percevejos um pouco maiores que a espécie anterior (cerca de 6,5mm de comprimento). Possuem a mesma cor. O diagnóstico diferencial entre essas duas espécies é feito pela morfologia do protórax e das cerdas nele presentes:

- *C. hemipterus*: protórax duas vezes mais largo do que alto e cerdas lisas;
- *C. lectularius*: protórax quatro vezes mais largo do que alto e cerdas com rebarbas em um dos lados.

Essa última espécie é mais encontradiça nas regiões tropicais do globo. Pode ser capturada em casa (camas ou abrigos de morcegos) e galinheiros.

Parece mesmo que os morcegos sejam hospedeiros importantes do gênero *Cimex*, uma vez que nos Chiroptera são encontradas numerosas espécies desse inseto. Além disso, morcegos frugívoros e insetívoros urbanos estão sendo incriminados como disseminadores ou fontes de infestação de surtos recentes de *C. lectularius* e *C. hemipterus* que têm ocorrido em casas e apartamentos de algumas cidades do

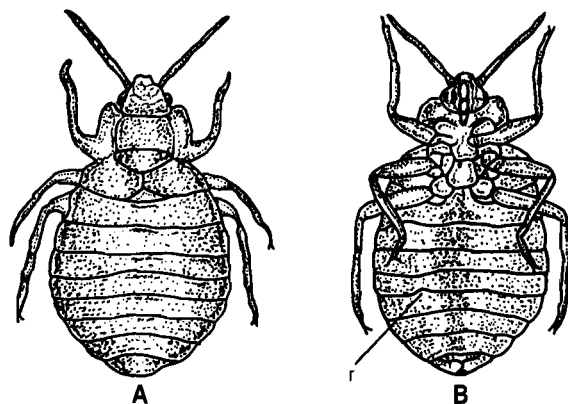



Fig. 40.1 — Cimex lectularius. *A) Macho (dorsal), B) fêmea (ventral) mostrando (r) órgão copulador de Ribaga.*

país. Nesse caso, quando se for fazer o controle dos percevejos domésticos, é importante localizar-se algum possível esconderijo de morcegos, fazendo-se o combate destes como Tomorim (oxicumarina — anticoagulante) e de seus percevejos com o BHC (clorado) ou com o K-othrine (piretróide).

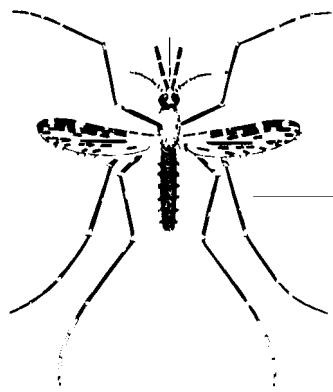
Ninhos de pardais e de andorinhas localizados nos telhados de casas podem abrigar colônias de percevejos que eventualmente migram para picar humanos, durante a noite.

BIOLOGIA

São hematófagos obrigatórios, como os triatomíneos. Uma fêmea é capaz de botar até 540 ovos durante sua vida (mais de um ano). Também são paurometábolos, e o ciclo evolutivo passa pelas seguintes fases: ovo-eclosão-ninfa 1-muda-ninfa 2-muda-ninfa 3-muda-ninfa 4-muda-ninfa 5-muda-ninfa.

O período de incubação dura cerca de dez dias; de ninfa 1 até adulto, o ciclo demora cerca de três meses, em ambiente com temperatura de 23°C.

CONTROLE

Medidas usuais de higiene doméstica (trocar e lavar roupas de cama semanalmente, varrer a casa diariamente etc.) são eficazes em impedir a colonização desses insetos nas camas. Caso existam nas casas ou galinheiros, há necessidade de amplicação de inseticidas. O BHC e o DDT possuem excelente ação, mas não existem mais; pode-se usar o Malathol a 2% ou o Dursban a 0,25%. São aplicados em pulverizações nos locais em que são vistos os percevejos. A aplicação de K-othrine, com intervalo de 10 a 30 dias, surte excelente efeito.

Diptera

David Pereira Neves

41

INTRODUÇÃO

Pertencem a essa ordem os insetos que, na forma adulta, possuem um par de asas funcionais e um par de asas vestigiais — os alteres ou balancins. A evolução é do tipo holometabólica, isto é, obrigatoriamente passam pelas fases de ovo, larva, pupa e adulto. É uma das maiores ordens de insetos, com cerca de 100 famílias descritas e 85.000 espécies conhecidas.

MORFOLOGIA

- Cabeça: geralmente subesférica, possuindo dois olhos compostos e três ocelos (que podem faltar). Antenas podem ser tri ou plurissegmentadas (seis a 18). O aparelho bucal pode ser do tipo picador sugador pungitivo (hematófagos) ou sugador não-pungitivo (lambedores). Os tipos de antenas estão mostrados na Fig. 41.1 e de aparelho bucal nas Figs. 43.2 e 47.3.
- Tórax: é formado quase exclusivamente pelo mesotórax, uma vez que o pró e o metatórax são reduzidos. Dorsalmente, só se nota o mesonoto. As asas têm origem no mesotórax e são providas de várias nervuras e células importantes na classificação. Os balancins correspondem às asas metatorácicas, atrofiadas. As patas, em número de três pares, são compostas por: coxa, trocânter, fêmur, tíbia, tarsos (cinco) e garras (duas).
- Abdome: composto de 10 a 11 segmentos, sendo visíveis apenas quatro ou cinco. Os últimos segmentos abdominais estão modificados, compondo a genitália masculina ou feminina.

CICLO BIOLÓGICO

Sendo insetos holometabólicos, sua evolução é completa. É variadíssimo o meio escolhido por cada espécie para fazer a postura e o desenvolvimento da larva. Assim, temos vários tipos de matéria orgânica em decomposição (folhas e paus podres), fezes animais ou humanas, cadáveres, lama, água parada ou corrente etc. Algumas espécies de larvas são parasitos vegetais (larvas minadoras) ou animais (alimentando-se de insetos ou em tecidos de animais e humanos, vivos) (ver Capítulo 38 — Ciclo Biológico).

CLASSIFICAÇÃO

A classificação dessa ordem tem sofrido grandes modificações nos últimos anos, tendo sido apresentadas várias propostas. Dentre essas, a que tem sido mais aceita é a seguinte, conforme MacAlpine, 1989:

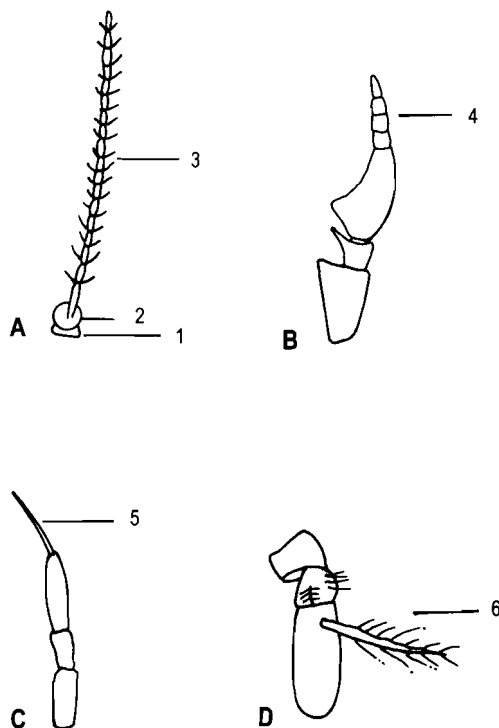
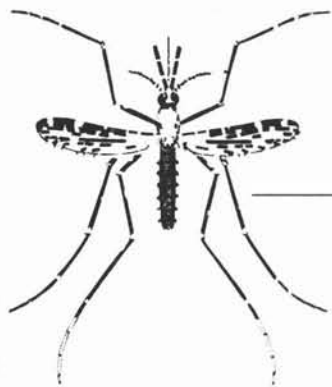



Fig. 41.1 – *Tipos fundamentais de antenas de Diptera, que caracterizam as subordens. A) Nematocera: 1) escapo; 2) pedicelo; 3) flagelo. B, C e D) Brachyera: 4) anelações; 5) estilo (B e C aparecem na infra-ordem Tabanomorpha); 6) arista (D aparece na infra-ordem Muscomorpha).*

Ordem Díptera

- Subordem
  - Nematocera (antenas longas, mais de seis segmentos)
    - Infra-ordens
      - • Psychodomorpha
        - Superfamília
          - Psychodoidea: família Psychodidae
      - • Culicomorpha
        - Superfamílias
          - • Culicoidea: família Culicidae
          - • Chironomoidea: famílias Simuliidae e Ceratopogonidae
- Subordem
  - Brachycera (antenas curtas, três segmentos)
    - Infra-ordens
      - • Tabanomorpha
        - Superfamílias
      - • Tabanoidea: família Tabanidae
      - • Stratiomyoidea: família Stratiomyidae
      - • Muscomorpha
        - Seção
          - Aschiza (sem sutura frontal)
        - Superfamília
      - • Syrphoidea: família Syrphidae
          - Schizophora (com sutura frontal)
        - Subseção
          - Acalytratae (sem calípteras)
        - Superfamília
      - • Tephritoidea: família Tephritidae
          - Calyptratae (com calípteras)
        - Superfamílias
      - • Hippoboscoidea: famílias Glossinidae, Hippoboscidae
      - • Muscoidea: família Muscidae
      - • Oestroidea: Calliphoridae, Sarcophagidae, Oestridae.

Essa classificação é bastante lógica, pois agrupa os dípteros conforme sua morfologia, biologia e até formas de atingir os hospedeiros ou as formas de vida no meio ambiente. Quando se fala em "sutura frontal" nos referimos a uma sutura existente em torno das antenas e representa a cicatriz formada pela retração da ampola frontal (ou ptilineal); "calíptera" é uma dobra da asa, usualmente escura ou leitosa, localizada na inserção da asa, cobrindo o balancim e bem visível nos dípteros caliptratos (moscas verdadeiras) (Fig. 47.1)

Psychodidae

42

Paul Williams
Edelberto Santos Dias

INTRODUÇÃO

Essa família apresenta seis subfamílias: *Bruchomyiinae, Trichomyiinae, Horaiellinae* e *Psychodinae*, que não têm importância médica, e *Phlebotominae* e *Sycoracinae*, nas quais as fêmeas são hematófagas. Nos sicoracíneos, as fêmeas exercem a hematofagia sobre vertebrados de sangue frio, e, nos flebotomíneos, as fêmeas se alimentam em anfíbios, répteis, aves e mamíferos, inclusive humanos. São vetores de várias doenças em diversos continentes. Nos vales andinos do Peru, Colômbia e Equador, são os transmissores da moléstia de Carrion, doença causada pela *Bartonella bacilliformes*; em várias partes do mundo são os únicos transmissores naturais de *Leishmania.*

Os flebotomíneos apresentam ampla distribuição geográfica, sendo vistos sob as mais diversas condições climáticas e de altitude e em ambientes silvestres, rurais e até urbanos. No Brasil, são popularmente denominados: asa-branca, birigui, cangalhinha, flebótomo (ou freboti), mosquito palha e tatuquira. Isso indica que o povo distingue estes insetos dos outros hematófagos.

SUBFAMÍLIA PHLEBOTOMINAE

Os flebótomos de importância médica e veterinária pertencem, portanto, à subfamília Phlebotominae. Medem de 2 a 4mm de comprimento; o corpo é densamente coberto de pêlos finos, às vezes, apresentando escamas intermescladas sobre as asas e esternitos abdominais. Outras características são: posição da cabeça formando um ângulo de 90º com o eixo longitudinal do tórax (Fig. 42.1); quando vivos e em repouso as asas são mantidas divergentes em posição semi-

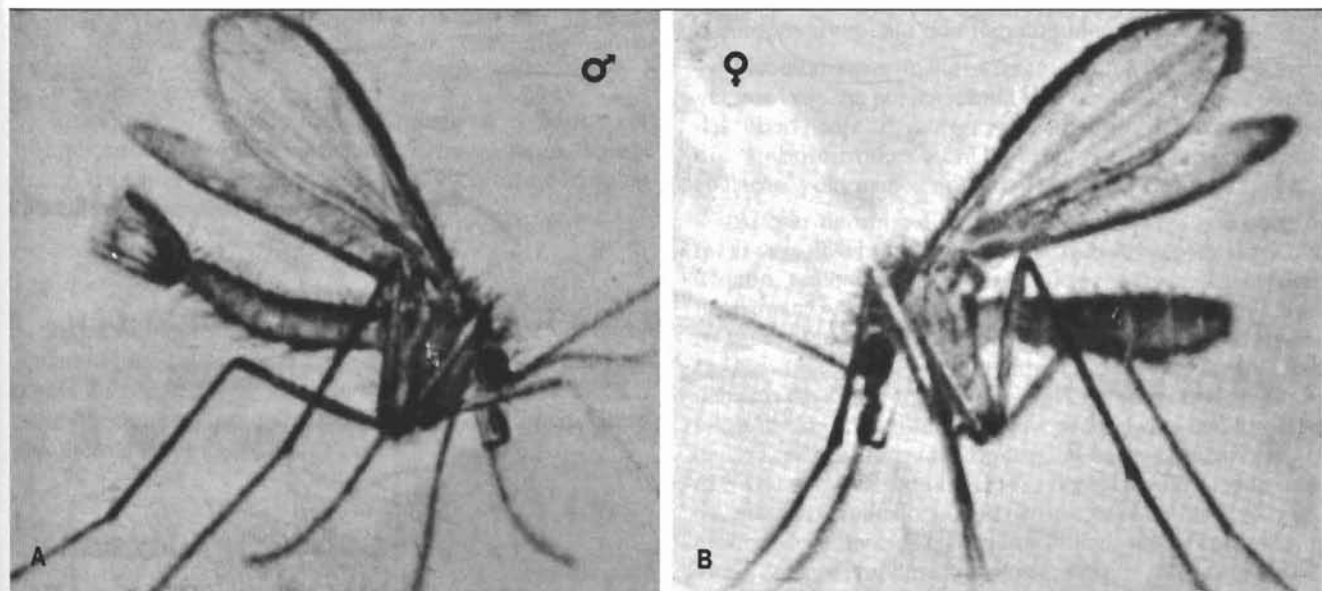



Fig. 42.1 — Flebótomos adultos (família Phlebotomidae, subfamília Phlebotominae, gênero Brumptomyia) em posições de repouso (apud Mangabeira, 1942). Note a cobertura hirsuta do corpo, a posição da cabeça com relação ao restante do corpo, a postura das asas e o comprimento das pernas. A) macho: observe a terminália abdominal bifurcada; B) fêmea: note a extremidade arredondada do abdome.

ereta (Fig. 42.1); as pernas são compridas e esbeltas, e a extremidade posterior do abdome e bem diferenciada — nos machos é bifurcada (Fig. 42.1A) e nas fêmeas é pontuda ou ligeiramente arredondada (Fig. 42.1B).

MORFOLOGIA

ADULTOS

Cabeça

Os olhos têm tamanho e aparência semelhantes em ambos os sexos. As antenas são longas, assentam-se entre os olhos e são formadas por um escapo e um pedicelo globosos, seguidos por 14 flagelômeros cilíndricos. As peças bucais são do tipo sugador pungitivo, constituídas de labro, um par de mandíbulas, hipofaringe, um par de maxilas e lábio; são alongadas e, com exceção do lábio, apresentam uma armadura distal de dentes finos.

Os machos têm mandíbulas rudimentares, não sendo capazes de penetrar na pele dos vertebrados e nem de alimentar-se de sangue.

Certas estruturas da cabeça são de considerável valor taxonômico, tais como:

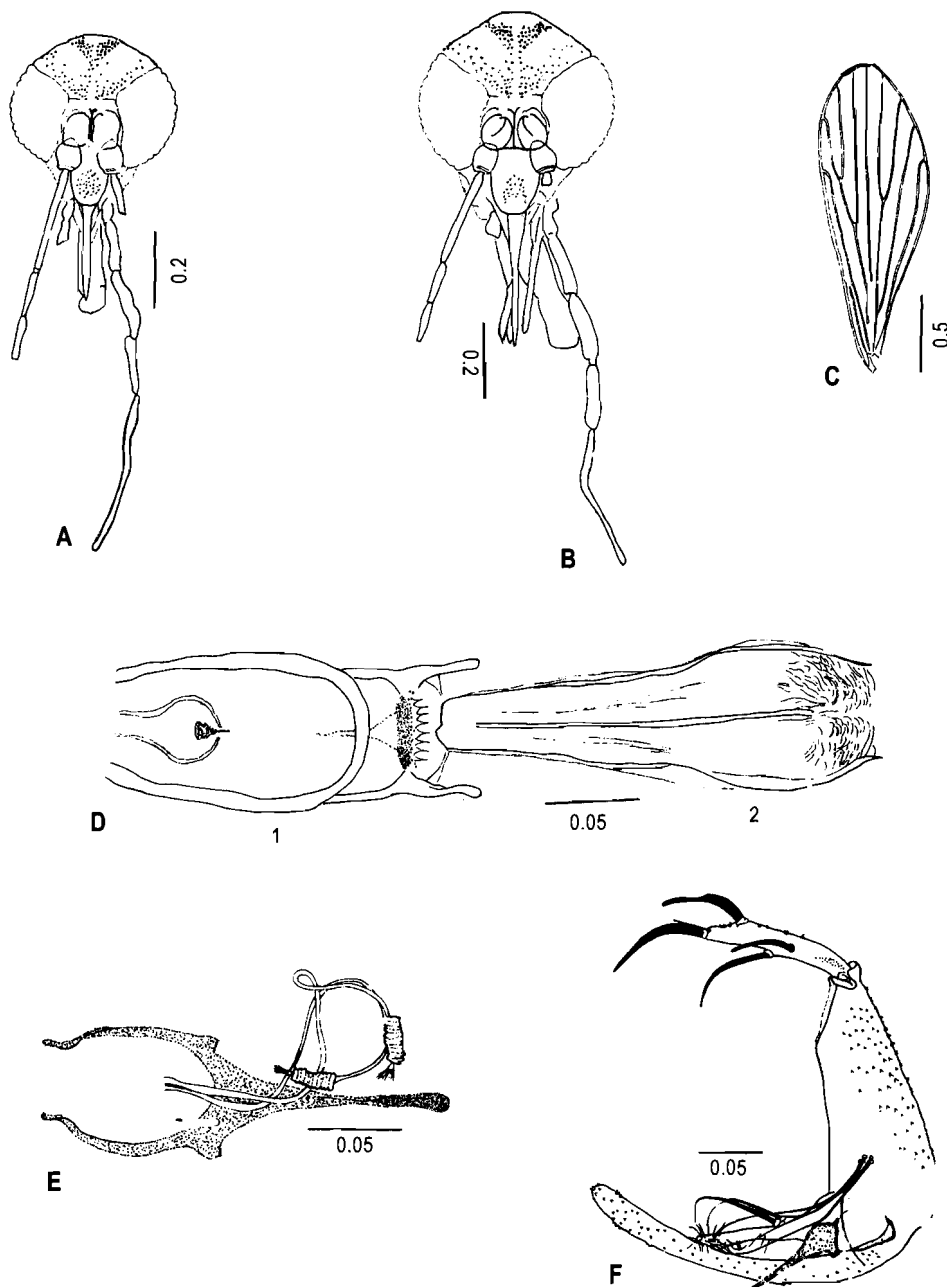



Fig. 42.2 — *Aspectos morfológicos de* Lutzomyia *(Lutzomyia)* longipalpis *(Lutz & Neiva, 1912). A) cabeça de macho; B) cabeça de fêmea; C) bomba salivar, cibário e faringe da fêmea; D) asa; E) fêmea: espermatecas, dutos espermatecais, forquilha genital; F) terminália do macho. (Escala em milímetros.)*

- o cibário, que é a continuação da hipofaringe, apresenta dentes posteriores nas fêmeas; os machos, às vezes, têm dentes vestigiais;
- a armadura cibarial das fêmeas apresenta caracteres específicos;
- a faringe e a armadura faringeal têm aspectos, ausência, presença ou disposição de espinhos importantes na identificação específica.

Tórax e seus Apêndices

A coloração do tórax, a presença ou ausência de cerdas no tórax e a presença ou ausência de espinhos no fêmur posterior auxiliam muito na identificação. Já as nervuras (venação) das asas têm pouca utilidade para identificação das espécies; são importantes no reconhecimento da família e dos gêneros.

Abdome

É formado por dez segmentos, com os três últimos modificados para formar a genitália externa. Nas fêmeas, os segmentos abdominais 8-10 acham-se telescopados para dentro do sétimo segmento. Internamente, encontra-se um par de espermatecas, cujo aspecto (e de seus dutos) tem considerável importância taxonômica (Fig. 42.2E). A genitália masculina externa deriva do nono segmento abdominal (Fig. 42.2F). O braço dorsal é composto pelo dististilo e pelo basistilo, e o elemento ventral é constituído por um par de parâmeros. Internamente, é formada por uma bomba genital e um par de filamentos genitais (cujo comprimento coincide com o duto das espermatecas das fêmeas). As partes ventrais da terminália masculina compõem-se de um par de lobos laterais e um par de cercos, que não fazem parte da genitália e, sim, protegem o ânus do inseto. Todos os detalhes da terminália masculina são importantes para a identificação das espécies.

Formas Imaturas

Ovos

São alongados, elípticos, ligeiramente recurvados e esbranquiçados (Fig. 42.3A). Medem de 300 a 500μm, dependendo da espécie, apresentando uma escultura coriônica (desenhos) com cinco tipos diferentes.

Larvas

Existem quatro estágios larvais (Fig. 42.3B e C), apresentando uma cabeça bem definida, escura, e o restante do corpo. Este é vermiforme, com três segmentos torácicos e nove abdominais, os quais apresentam pseudópodos que permitem a locomoção das larvas no substrato.

Pupas

São mais ou menos cilíndricas (Fig. 42.3D), medindo cerca de 2mm. Consistem em um cefalotórax sem segmentação nítida e um abdome com nove segmentos. A extremidade posterior do abdome da pupa é envolvida pela exúvia do quarto estágio larvar.

CLASSIFICAÇÃO DA SUBFAMÍLIA PHLEBOTOMINAE

Não existe um consenso quanto à classificação dos flebotomíneos. O esquema aqui apresentado deve ser considerado como possível de alterações futuras.

Gêneros do Velho Mundo

Australophlebotomus, Chinius, Grassomyia, Idiophlebotomus, Parvidens, Phlebotomus, Sergentomyia, Spelaeomyia e *Spelaephlebotomus*. Apenas o gênero *Phlebotomus* apresenta espécies transmissoras de *Leishmania* no Velho Mundo.

Gêneros do Novo Mundo

Brumptomyia, Lutzomyia e *Warileya*. Destes três gêneros, apenas o *Lutzomyia* apresenta numerosas espécies transmissoras de leishmaniose nas Américas. A *Warileya* tem seis espécies, distribuídas ao longo de uma estreita faixa próxima do Equador (Bolívia, Colômbia, Costa Rica, Equador, Guiana Francesa, Panamá e Peru). Apenas duas espécies são capazes de picar o homem, sem transmitir doenças; as demais são zoofílicas. A *Brumptomyia* apresenta 22 espécies e nenhuma pica o homem. Ocorre desde o sul do México até o norte da Argentina.

O grande gênero *Lutzomyia* é formado por 15 subgêneros, 11 grupos de espécies e 17 espécies não-agrupadas, perfazendo um total de quase 400 espécies conhecidas. Grupos de espécies podem ser considerados como subgêneros, porém sem uma espécie-tipo designada.

BIOLOGIA

Ciclo Biológico

Em comparação com outras famílias de Nematocera de importância médica, muito pouco se conhece sobre os locais do desenvolvimento dos flebotomíneos.

Flebotomíneos imaturos foram encontrados pela primeira vez em 1908, no porão de uma casa na Itália. Trata-se de uma descoberta infeliz, por ter relacionado o desenvolvimento dos flebotomíneos com habitações humanas. Tal associação, pelo menos no Novo Mundo, é rara.

Apesar de um esforço considerável para descobrir os locais de desenvolvimento dos flebotomíneos do Novo Mundo, temos poucas informações concretas. Flebotomíneos imaturos têm sido encontrados, geralmente em número muito pequeno, nos detritos das fendas rochosas, no chão das cavernas, no solo entre as raízes de árvores, por debaixo de folhas mortas e úmidas da cobertura de florestas, e mesmo dentro dos detritos acumulados nas forquilas de árvores das florestas tropicais. A única afirmativa segura é a de que os flebotomíneos se desenvolvem no solo úmido, mas não molhado, ou em detritos ricos em matéria orgânica em decomposição. Devido à dificuldade de encontrar os locais de desenvolvimento natural, a maior parte da informação sobre os estágios imaturos provém das observações das criações em laboratório. A progênie das fêmeas capturadas no campo, de várias espécies, foi mantida em laboratório por apenas uma geração. Poucas espécies foram real-

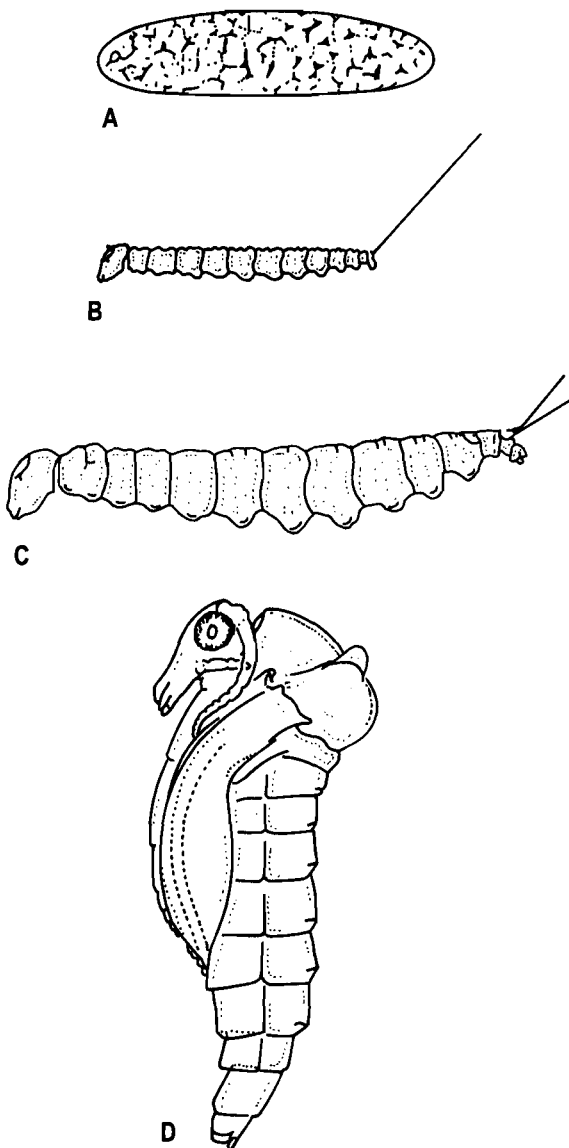



Fig. 42.3 — *Ciclo biológico de um flebótomo. A) ovo; B) larva de primeiro instar, em vista lateral: observe um único par de setas caudais; C — larva de quarto instar, em vista lateral; observe dois pares de setas caudais; D — pupa: normalmente, a extremidade posterior da pupa está envolvida pela exúvia da larva de quarto instar, mas isto não aparece nesta figura.*

mente colonizadas. De fato, a manutenção de colônias de flebotomíneos em laboratório demanda tempo e é cara. Os detalhes do ciclo biológico da *L. longipalpis* são baseados na manutenção de uma colônia fechada, por um período de dez anos.

O insetário apresenta condições atmosféricas controladas para 25°C e 80% de umidade relativa. O alimento larval consiste em uma mistura de *Daphnia* seca, de extrato aquoso liofilizado de fígado de galinha e de pólen, contendo 23 dos 25 aminoácidos essenciais. Os adultos têm acesso constante a uma solução de sacarose a 10%. As fêmeas adultas alimentam-se em *hamsters*.

Nestas condições, as fêmeas produzem, em média, 46-47 ovos por postura. O período médio de incubação é de 6,7 dias. O período larval médio (os quatro estágios larvais combinados) é de 18,3 dias. A fase pupal tem uma duração média de 10,6 dias. O ciclo biológico total, da oviposição à eclosão dos adultos da geração seguinte, leva cerca de 36 dias.

O número de gerações em condições naturais difere daquele observado em laboratório. A evidência de campo sugere que os flebotomíneos neotropicais produzem três ou quatro gerações por ano. Os flebótomos norte-americanos (no sul do Canadá e norte dos EUA) produzem uma única geração anual e permanecem em diapausa durante os meses de inverno.

Necessidade de Açúcar dos Flebotomíneos Adultos

Ambos os sexos precisam de carboidratos como fonte de energia. Por muito tempo pensou-se que o néctar das flores fosse a fonte de açúcar. Se, porém, os flebotomíneos visitassem flores, os grãos de pólen adeririam prontamente à densa cobertura de pêlos do corpo. Mas nunca se observou pólen em espécimes montados em lâminas. Sugeriu-se também que os frutos em decomposição atuassem como fontes de carboidratos. Isto também é improvável, uma vez que, estando em fermentação, os álcoois neles contidos seriam nocivos aos flebotomíneos. No Velho Mundo observaram-se flebotomíneos movimentando-se ativamente nas folhas e nos caules de plantas, mas não ficou claro se esta atividade é relacionada com a alimentação com açúcar.

Estudos sobre flebótomos capturados no campo revelaram a presença da melesitose e do seu produto de hidrólise (a tiranose) no trato digestivo dos flebótomos. A melesitose é um constituinte da substância pegajosa excretada pelos afídios (pulgões) e depositada sobre a superfície das folhas e caules de plantas. A melesitose não está presente nos líquidos provenientes de plantas ingeridas pelos afídios, mas é produzida dentro do sistema digestivo destes insetos. Um outro açúcar encontrado na substância pegajosa é a frutomaltose, cujos produtos de decomposição (maltose, sacarose, glucose, frutose) são os açúcares mais comuns encontrados nos flebotomíneos capturados no campo.

Os promastígotas de *Leishmania* necessitam de açúcares para se desenvolver e se multiplicar no trato digestivo dos flebótomos. A distribuição geográfica das leishmanioses poderia depender da disponibilidade de fontes naturais de carboidratos.

Hábitos Hematofágicos

Os flebotomíneos machos não são hematófagos. Apenas as fêmeas se alimentam de sangue, o qual é a fonte de proteínas e de aminoácidos, necessários ao desenvolvimento dos ovos.

Devido ao fato de que as doenças transmitidas pelos flebótomos do Novo Mundo constituem zoonoses, os hábitos hematofágicos das fêmeas das espécies envolvidas na transmissão de doenças não podem ser descritos pelo adjetivo "antropofílicos" (do grego *anthropos* = ser humano; *philos* = amigo). Se qualquer dos flebotomíneos do Novo Mundo fosse "amigo do homem" as doenças transmitidas por flebótomos teriam pouca ou nenhuma importância para

a saúde pública. O uso da palavra "antropofílico" é inadequado, e, do ponto de vista epidemiológico, conduz a um erro. O adjetivo correto para os flebotomíneos americanos que se alimentam de sangue humano é "oportunista" (alimentam-se do sangue humano e de outros animais).

Das mais de 350 espécies de *Lutzomyia* conhecidas, talvez menos de 12 estejam adaptadas a situações domésticas e peridomésticas. Em todos os casos de tal adaptação, cada uma das espécies em questão também existe em ambiente silvestre, às vezes, com densidade maior.

As espécies americanas de flebotomíneos cujas fêmeas freqüentemente se alimentam de sangue humano pertencem a sete subgêneros e três grupos de espécies do gênero *Lutzomyia: Lutzomyia s. str., Pintomyia, Barrettomya Pifanomyia; Nyssomyia, Psychodopygus e Helcocyrtomyia*, e alguns membros dos grupos *lichyi, cruciata* e *migonei.*

IMPORTÂNCIA MÉDICA

Reações às Picadas

No Oriente Médio, a picada de *P. papatasi* representa uma praga, causando uma reação alérgica conhecida como *"harara"*, em Israel. Tais reações graves da pele não foram registradas no Novo Mundo, mas as picadas de muitos flebotomíneos americanos podem ser extremamente dolorosas. As respostas às picadas têm significado epidemiológico. Um indivíduo, ao ser picado pelo flebótomo, provavelmente irá reagir rapidamente e desfechar um tapa no inseto que está se alimentando do seu sangue. Assim, ele espalha o conteúdo das vísceras (que possivelmente pode conter alguns patógenos) sobre a pele, na perfuração feita pelas peças bucais do inseto.

Flebotomíneos Americanos com Relação às Infecções Viróticas

A doença do Velho Mundo, conhecida por "febre de três dias", já era sabidamente transmitida por flebotomíneos desde o início do século XX. Esta doença ocorre na região do Mediterrâneo, estendendo-se para o leste, até a Índia e o Paquistão. Curiosamente, ela também foi registrada na América Central.

O organismo que causa esta "febre de três dias" é um *Phlebovirus*. Diversos organismos com ele relacionados foram isolados no Novo Mundo. Embora sejam de curta duração, essas doenças podem ter importância econômica quando os surtos ocorrem na época de semeadura ou de coleta.

Os *Vesiculovirus* também têm sido associados aos flebótomos. As doenças causadas por esse vírus têm, primeiramente, uma importância veterinária, mas podem causar a encefalite no homem.

Flebotomíneos Americanos com Relação a Doenças Bacterianas

A febre Oroya, também conhecida como moléstia de Carrion ou *verruga peruana*, pode ser uma doença grave e freqüentemente fatal. Ela é causada pela *Bartonella bacilliformis* e ocorre a altitudes de 750-2.700m acima do nível do mar, em vales a oeste dos Andes, no Peru, Colômbia e Equador. Desde 1914, o *L. (Pifanomyia) verrucarum* era o inseto incriminado como hospedeiro invertebrado da bactéria. Em 1940, foi sugerido que um flebotomíneo intimamente relacionado, *L. (P.) colombiana,* seria o inseto hospedeiro na Colômbia.

A *B. bacilliformis* tem sido detectada no trato digestivo e nas peças bucais do *L. verrucarum.* Não há evidência de que o organismo apresente um ciclo de desenvolvimento no interior dos flebotomíneos. A transmissão mecânica é a mais provável.

Flebotomíneos Americanos com Relação a Protozoários Parasitos

Até há 30-40 anos, acreditava-se que todas as promastígotas encontradas nos flebotomíneos apanhados no campo pertenciam ao gênero *Leishmania* e que todas elas eram infectantes para o homem. Tal conceito já não é aceitável. Sabe-se agora que certos flebotomíneos americanos são suscetíveis à infecção por tripanossomatídeos monogenéticos. Presumivelmente, tais infecções ocorrem com igual freqüência, tanto em insetos machos como em insetos fêmeas. Em certas áreas, as fêmeas de flebotomíneos são os insetos hospedeiros de espécies primitivas de *Trypanosoma.* Alguns parasitos passam por um estágio de promastígota e, durante esta fase, os parasitos são indistinguíveis das promastígotas da *Leishmania.* As fêmeas de flebomíneos são também os insetos hospedeiros das espécies de *Endotrypanum*, que parasitam as hemácias de preguiça e se desenvolvem em forma de promastígota no trato digestivo do flebótomo. Desde que algumas espécies de preguiça são também hospedeiros para *Leishmania* infecciosas para o homem, é essencial identificar as promastígotas do *Endotrypanum* nas fêmeas dos flebotomíneos "oportunistas". Algumas espécies de *Leishmania* não-infecciosas para o homem, como *L. deanei, L. herreri* e *L. hertigi* (parasitos do porco-espinho) e *L. enriettii* (parasito conhecido unicamente em cobaias de laboratório), presumivelmente também passam por uma fase de promastígotas no trato digestivo dos flebotomíneos (ver Capítulo 58 — Exame de Vetores). Além disso, alguns aspectos devem ser considerados com relação à sobrevivência do parasito no flebotomíneo, após a ingestão do repasto sangüíneo infectado. No interior do inseto, o parasito deverá resistir à atividade das enzimas digestivas presentes no intestino médio; escapar da matriz peritrófica, que irá se formar em torno do bolo alimentar; aderir ao epitélio intestinal para não ser excretado com os restos alimentares; completar seu desenvolvimento e diferenciação. Só então o parasita estará na forma infectiva para o hospedeiro vertebrado.

Pelas considerações expostas deve ficar claro que é necessário muito cuidado antes de designar alguma espécie de flebotomíneo americano como inseto hospedeiro de uma espécie de *Leishmania* infectante para o homem. A informação dada na Tabela 42.1 deve ser vista com cuidado. Em alguns casos, os parasitos ainda não foram identificados em nível de espécie, sendo conhecido apenas o complexo a que pertencem. Em outros casos, a identificação dos flebotomíneos é incerta.

Várias "espécies" de flebótomos são agora conhecidas como "complexos de espécies"; em outras palavras, existem

Tabela 42.1
Insetos Comprovados ou Fortemente Suspeitos de Serem Hospedeiros de Espécies Americanas de Leishmania Infectivas para o Ser Humano com Base em Isolamentos Obtidos de Flebotomíneos Naturalmente Parasitados do Novo Mundo

Espécie de Flebótomo	*Espécie de Leishmania*	*Localidade*
Lutzomyia (Lutzomyia)		
L. longipalpis	*Leishmania (Leishmania) chagasi*	Desde o México até Argentina
L. cruzi	*L. (L.) chagasi*	Brasil (Mato Grosso do Sul)
Grupo *Cruciata*		
L. gomezi	*L. (Viannamyia) panamensis*	Panamá
L. (Pintomyia)		
L. pessoai	*L. (V.) braziliensis*	Brasil (São Paulo)
Grupo *Migonei*		
L. migonei	*L. (V.) braziliensis*	Brasil (Ceará)
L. (Barrettomyia)		
? espécie	*L. (V.) braziliensis*	Brasil (Bahia)
L. (Pifanomyia)		
L. anglesi	*L. (V.) braziliensis*	Bolívia
L. evansi	*L. (L.) chagasi*	Colômbia
L. ovallesi	*L. (V.) braziliensis*	Guatemala; Venezuela; ? Belize
L. spinicrassi	*L. (V.) braziliensis*	Colômbia; ? Venezuela
L. youngi	*L. (V.) braziliensis*	? Venezuela
L. (Helcocyrtomyia)		
L. hartmanni	*L. (V.) braziliensis*	Equador
L. peruensis	*L. (V.) peruviana*	Peru
L. sanguinaria	*L. (V.) panamensis*	Panamá
L. (Dampfomyia)		
L. anthophora	Complexo *L. (L.) mexicana*	Estados Unidos (Texas)
L. (Trichophoromyia)		
L. ubiquitalis	*L. (V.) lainsoni*	Brasil (Pará)
L. (Nyssomyia)		
L. anduzei	*L. (V.) guyanensis*	Brasil (Amazonas e Pará)
L. flaviscutellata	*L. (L.) amazonensis*	Brasil (amazonas, Pará, Rondônia)
	L. (L.) pifanoi	Venezuela
	Complexo *L. (L.) mexicana*	Trinidad e Tobago
L. intermedia	*L. (V.) braziliensis*	Brasil (Rio de Janeiro, São Paulo e Minas Gerais)
L. nociva	*L. (L.) amazonensis*	Brasil (Amazonas e Rondônia)
L. olmeca	*L. (L.) mexicana*	México; Belize
L. shawi	Complexo *L. (V.) braziliensis*	Brasil (Pará)
L. trapidoi	*L. (V.) panamensis*	Panamá
	Complexo *L. (L.) mexicana*	Colômbia
	Complexo *L. (V.) braziliensis*	Costa Rica; Equador
L. umbratilis	*L. (V.) guyanensis*	Brasil (Amazonas e Pará); Guiana francesa
L. whitmani	*L. (V.) guyanensis*	Brasil (Pará)
	Complexo *L. (V.) braziliensis*	Brasil (Acre e Pará)
	L. (V.) braziliensis	Brasil (Bahia)
	L. (L.) amazonensis	Brasil (Bahia)
L. ylephiletor	*L. (V.) panamensis*	Panamá
	Complexo *L. (V.) braziliensis*	Costa Rica
	L. (L.) mexicana	Guatemala
L. (Psychodopygus)		
L. amazonensis	*L. (V.) braziliensis*	Brasil (Pará)
L. ayrozai	*L. (V.) naiffi*	Brasil (Pará e Rondônia)
L. carrerai	*L. (V.) braziliensis*	Bolívia
L. chagasi	Complexo *L. (V.) braziliensis*	Brasil (Pará)
L. hirsuta	Complexo *L. (V.) braziliensis*	Brasil (Minas Gerais e Pará)
L. llanosmartinsi	*L. (V.) braziliensis*	Bolívia
L. panamensis	*L. (V.) panamensis*	Panamá
	L. (V.) braziliensis	Belize
L. paraensis	*L. (V.) braziliensis*	Brasil (Pará)
	L. (V.) naiffi	Brasil (Rondônia)
L. maripaensis	Complexo *L. (V.) braziliensis*	Brasil (Pará)
L. squamiventris	Complexo *L. (V.) braziliensis*	Brasil (Pará
L. wellcomei	*L. (V.) braziliensis*	Brasil (Ceará e Pará)
L. yucumensis	*L. (V.) braziliensis*	Bolívia

espécies irmãs que não podem ser identificadas pelos métodos morfológicos tradicionais.

Infecções naturais por *Leishmania* foram detectadas em nove subgêneros e dois grupos de espécies do gênero *Lutzomyia*. Entretanto, novos avanços têm surgido com a utilização de técnicas bioquímicas (isoenzimas e hidrocarbonetos cuticulares) e moleculares (RAPD-PCR, ADN ribossômico e mitocondrial), principalmente nos estudos dos complexos e/ou espécies gêmeas e suas relações com os parasitos. Além disso, novas abordagens estão sendo utilizadas como a filogenia (associação entre o parasito, vetor e hospedeiro) o geoprocessamento (influência do ambiente) e a utilização da informática, que há cerca de dez anos iniciou um programa específico de Identificação Auxiliada por Computador (IAC) visando produzir um sistema especializado para a identificação informatizada dos flebotomíneos americanos. Esses avanços, com certeza, estão contribuindo para um melhor conhecimento da biossistemática e dos flebotomíneos e a eco-epidemiologia das leishmanioses.

Subgênero *Lutzomyia* s. str.

Nove entre as dez espécies incluídas neste subgênero são restritas ao Brasil, estando associadas a rochas calcárias e a cavernas. As fêmeas são "oportunistas" e alimentam-se de sangue, atacando avidamente o homem quando aparecem. A *L. longipalpis*, encontrada em abundância nas cavernas do sudeste do Brasil, é o único membro do subgênero que se adaptou às condições domésticas e peridomésticas. Em virtude desta adaptação, e devido aos hábitos "oportunísticos" de alimentação sangüínea, a *L. longipalpis* é o inseto hospedeiro mais importante de *L. chagasi*. Recentemente, *L. cruzi* foi encontrado infectado com *L. chagasi*, no Mato Grosso do Sul.

Grupo *Cruciata*

Este grupo inclui oito espécies. As fêmeas de algumas delas picam o homem, tendo oportunidade para tal. Embora a *L. gomezi* tenha sido registrada com infecção natural por *L. panamensis*, ela não tem, provavelmente, um papel importante na disseminação desse parasito aos humanos, porque muitas das fêmeas são autógenas. As fêmeas de *L. cruciata*, em condições experimentais, são insetos hospedeiros para *L. mexicana*, podendo transmiti-la ao homem, por picada. Entretanto, as fêmeas dessa espécie têm uma alta taxa (96%) de autogenia, sendo pouco provável que transmitam o parasito na natureza. Em contraposição, as fêmeas de *L. diabolica*, sendo anautógenas, poderiam servir de hospedeiros naturais de um dos parasitos do complexo de *L. mexicana*, tal como verificado no sul do Texas e em áreas adjacentes do norte do México.

Subgênero *Pintomyia*

O registro da infecção de *L. pessoai* por *L. braziliensis* ainda precisa de confirmação por métodos modernos de identificação da *Leishmania*.

Grupo *Migonei*

Os dados obtidos no Estado do Ceará deixam poucas dúvidas de que a fêmea da *L. migonei* constitui um hospedeiro importante de *L. braziliensis* naquele Estado do Nordeste. A importância médica desta espécie deve ser examinada criticamente. Ela tem sido freqüentemente associada a situações domésticas e peridomésticas, mas usualmente em densidades muito baixas.

Subgênero *Barrettomyia*

Este pequeno subgênero, com apenas cinco espécies, limita-se ao leste do Brasil. As fêmeas não podem ser identificadas em nível de espécie. Com base na identificação de machos, uma certa fêmea encontrada na Bahia, infectada pela *L. braziliensis*, poderia pertencer a qualquer das três espécies, facilmente distinguíveis pelos respectivos machos. Espécimes de *Barrettomyia*, em geral, são coletadas em quantidade muito pequena. Umas poucas fêmeas, algumas alimentadas com sangue, têm sido obtidas em armadilhas dotadas de pequenos roedores como isca. Ocasionalmente, embora raro, há registro de fêmeas de *Barrettomyia* atacando o homem.

Subgênero *Pifanomyia*

Este extenso táxon (21 espécies) ocorre nas áreas andinas da Bolívia, Colômbia e Venezuela, mas uma espécie importante ocorre em floresta tropical de baixa altitude, entre o sul do México e a Venezuela. Quatro das espécies são hospedeiras de *L. braziliensis*. Uma quinta, *L. evansi*, foi relatada como hospedeiro de *L. chagasi* na Colômbia. Ecologicamente, a *L. evansi* tem hábitos muito semelhantes aos de *L. longipalpis*, que é o inseto hospedeiro mais espalhado de *L. chagasi*.

Subgênero *Helcocyrtomyia*

O nome subgenérico sugere uma relação com as úlceras da pele. Entre as 16 espécies incluídas neste subgênero, apenas três foram encontradas com infecções naturais por *Leishmania*. Essas três espécies têm faixas geográficas limitadas. Duas das espécies de *Leishmania* associadas apresentam, também, distribuições geográficas limitadas.

Subgênero *Dampfomyia*

A *L. anthophora* parece ser o inseto hospedeiro de um dos membros do complexo *L.. mexicana* no Texas. A *L. permira* poderia ser a hospedeira de *L. mexicana*, em Belize, por ser em geral atraída pelo sangue de pequenos mamíferos. Porém, em certas épocas do ano, ela é observada alimentando-se do sangue de indivíduos trabalhando nas copas da floresta ao final da tarde (15:30-17:30h).

Subgênero *Trichophoramyia*

Pouco se conhece sobre os hábitos de alimentação sangüínea das fêmeas deste extenso subgênero (24 espécies), mas elas raramente picam o homem. Entretanto, a *L. ubiquitalis* foi encontrada naturalmente infectada pela *L. lainsoni* (Ilha do Marajó, Estado do Pará).

Subgênero *Nyssomyia*

Este é de maior importância para a compreensão da epidemiologia das leishmanioses cutâneas/mucocutâneas ame-

ricanas. Das 23 espécies incluídas, dez têm sido associadas a *Leishmania* infectada do homem. As espécies pertencentes à *Nyssomyia* têm sido implicadas como hospedeiros de pelo menos 13 espécies de *Leishmania* distinguíveis por métodos taxonômicos modernos e causadores de condições clínicas diversas.

Fêmeas do complexo *flaviscutellata, L. nociva, L. olmeca, L. reducta*) são flebótomos habitantes do solo, atraídos pelo sangue de pequenos mamíferos, especialmente roedores e pequenos marsupiais, e raramente atacam o homem. Isto explica por que o homem é raramente infectado por parasitos do complexo da *L. mexicana.*

Em contraposição, aquilo que pode ser denominado, muito convenientemente, "complexo *trapidoi*" (*L. anduzei, L. trapidoi, L. umbratilis, L. ylephiletor*) compreende flebótomos escansoriais. As fêmeas tendem a alimentar-se do sangue de mamíferos arborícolas, mas descem ao solo, na floresta, para depositar seus ovos. Para os flebotomíneos, a oviposição constitui um processo árduo. (Em condições de laboratório, a maioria das fêmeas morre durante este processo ou logo após.) Na natureza, deve-se presumir que as fêmeas que acabaram de pôr ovos precisam de um repouso antes de subir de volta à copa. Se forem perturbados durante o repouso, as fêmeas arriscam a alimentar-se de sangue. Isto explica como é que uma infecção parasitária de mamíferos arborícolas alcança o solo para infectar humanos que invadem um ambiente florestal.

Há um terceiro grupo dentro do subgênero *Nyssomyia.* Ele é representado pelo que se pode chamar de complexo *intermedia (L. whitmani* e *L. intermedia).* Até 1939, as duas espécies eram confundidas, e as referências à *Phlebotomus intermedius* certamente incorporavam as duas espécies. Hoje, ambas podem ser consideradas como complexos de espécies. A característica biológica comum desses dois complexos é que ambos compreendem populações adaptadas a condições silvestres, bem como às situações domésticas e peridomésticas.

Subgênero *Psychodopygus*

Este extenso subgênero (33 espécies) tem uma distribuição geográfica muito ampla, e algumas espécies são largamente distribuídas. Existem vários complexos dentro do subgênero. As fêmeas são de identificação extremamente difícil e, em vários casos, só podem ser identificadas especificamente quando os machos associados são capturados ao mesmo tempo. Os machos de muitas espécies de *Psychodopygus* são esquivos, sendo raramente capturados. Muitos membros do subgênero são arborícolas e os machos tendem a permanecer nas copas das árvores. Por isso, muitas vezes, é impossível identificar fêmeas até a espécie. Este subgênero pode ser separado em quatro complexos.

O complexo *squamiventris* (com sete espécies descritas) é o mais difícil. As fêmeas não podem ser distinguidas por métodos morfológicos, mesmo utilizando análises multivariadas de discriminação. As fêmeas de algumas espécies têm sido identificadas por estudos de isoenzimas. A cromatografia de gás dá bons resultados com exemplares secos, mas tem pouca utilidade com tegumentos de espécimes dissecados em meio salino para descobrir infecções naturais por *Leishmania.* As fêmeas de duas espécies irmãs só podem ser reconhecidas por métodos de biologia molecular. O complexo *squamiventris* é de considerável importância epidemiológica. Fêmeas de quatro espécies (*L. chagasi, L. maripaensis, L. squamiventris, L. wellcomei*) foram encontradas infectadas por parasitos do complexo *Le. braziliensis*, notadamente no norte do Brasil.

As fêmeas do complexo *panamensis* são também extremamente difíceis para se identificar, mas na maioria dos casos isto pode ser feito pelos métodos morfológicos tradicionais. Num caso, porém, duas espécies foram diferenciadas por estudos de isoenzimas antes que qualquer diferença morfológica fosse detectada. Dois membros do complexo *panamensis* (fêmeas de *L. ayrozai* e de *L. paraensis*) têm sido encontradas com infecção natural por *L. naiffi* no norte e oeste do Brasil. No Panamá, a *L. panamensis* foi assinalada com infecção natural pela *L. panamensis.* Sete outros membros do complexo *panamensis (L. amazonensis, L. carrerai, L. hirsuta, L. ilanosmartinsi, L. panamensis, L. paraensis, L. yucamensis*) foram encontrados com infecção pelo complexo da *L. braziliensis* em várias partes do Brasil e da Bolívia e, possivelmente, em Belize, na América Central.

Todas as espécies do subgênero *Psychodopygus* acham-se confinadas à floresta ou à mata, e, mesmo quando habitações humanas acham-se situadas próximas a tais ambientes silvestres, os membros deste subgênero raramente são coletados em situações peridomésticas e/ou domésticas.

As fêmeas da maioria das espécies do subgênero *Psychodopygus* têm hábitos hematofágicos crepusculares ou ao início da noite. Mas as fêmeas de *L. wellcomei* atacam prontamente o homem na floresta, em pleno dia.

PROTEÇÃO CONTRA AS PICADAS DE FÊMEAS DE FLEBOTOMÍNEOS

Já nos referimos à dor que alguns flebótomos podem induzir ao exercerem a hematofagia. Devido ao fato de a maioria das fêmeas se alimentar à noite, um mosquiteiro impregnado de inseticida ou de repelente poderia dar proteção contra as poucas espécies americanas de flebotomíneos adaptados às situações domésticas. O mosquiteiro padrão dá pouca proteção contra os flebotomíneos muito pequenos, devendo ser usada a "rede contra flebótomos", de preço mais elevado.

Devido aos hábitos pungitivos noturnos da maioria das fêmeas dos flebotomíneos americanos e à sua restrição à floresta e mata, os caçadores que vão a tais lugares de noite deveriam ser avisados para usar roupas protetoras: camisas abotoadas até o pescoço, com mangas compridas e calças compridas. Mas a maioria dos caçadores noturnos rejeitaria tais roupas por serem desconfortáveis.

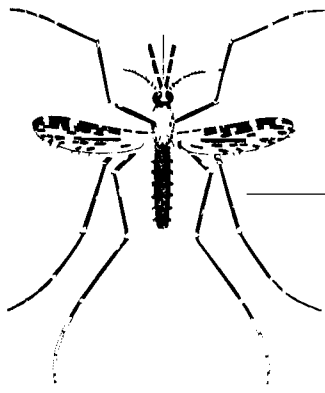
Repelentes químicos aplicados à roupa podem dar proteção por algumas horas. Aplicados diretamente à pele, o valor protetor de tais drogas será reduzido devido à transpiração. Os repelentes têm pouco valor para um soldado submetido a treinamento de guerra na selva, na floresta tropical úmida. Nos climas tropicais, os trabalhadores rurais e os construtores de estradas prontamente perdem os repelentes químicos pelo suor. Na maioria das vezes, os trabalhadores braçais, em áreas rurais da América tropical, não têm condições de comprar repelentes.

CONTROLE DOS FLEBOTOMÍNEOS AMERICANOS

Em alguns lugares, o controle dos flebotomíneos tem como base o uso de inseticidas. Em muitos países do Velho Mundo, o controle dos flebótomos tem sido um subproduto dos programas de controle antimalárico, dirigidos contra mosquitos de hábitos hematofágicos antropofílicos e endofílicos. Tais medidas de controle têm pouca utilidade no Novo Mundo.

A leishmaniose visceral americana pode ser controlada, mas não erradicada, tratando-se todos os casos humanos, eliminando todos os cães infectados, e aplicando inseticida às construções domésticas e peridomésticas num foco da doença. Medidas tão drásticas podem ser úteis apenas em algumas partes ao alcance da leishmaniose visceral americana.

Onde houver evidência da transmissão doméstica/peridoméstica de membros do complexo da *L. braziliensis*, o tratamento das habitações por inseticidas é recomendável. Entretanto, a maioria dos casos de leishmaniose tegumentar americana é adquirida na floresta ou na mata. A aplicação de inseticida em tais ambientes não pode ser recomendada e, de fato, deve ser deplorada. Atualmente, não existem medidas de controle contra a maioria dos insetos hospedeiros de espécies de *Leishmania* causadores de leishmaniose tegumentar americana em ambientes silvestres.

Estudos recentes têm demonstrado a possibilidade de se utilizar nematódeos entomoparasitos no controle biológico de flebotomíneos, mais especificamente no controle de *Lutzomyia longipalpis* vetor principal da Leishmaniose Visceral no Novo Mundo. Esses nematódeos parasitam a cavidade abdominal dos insetos adultos diminuindo consideravelmente a sua sobrevida. Entretanto, novos estudos deverão ser conduzidos para avaliar a possibilidade real de sua utilização em condições de campo.

Culicidae

Álvaro Eduardo Eiras

43

INTRODUÇÃO

A família Culicidae (latim *culex* = mosquitos) apresenta grande interesse em parasitologia médica, em vista de nela encontrarmos o maior número e os mais importantes insetos hematófagos entre todos os Arthropoda, e apenas as fêmeas exercem hematofagia. As numerosas espécies de culicídeos apresentam grande adaptabilidade biológica, variabilidade genética e ampla valência ecológica. Possuem enorme dispersão, encontrando-se espécies desde as regiões árticas, até as equatoriais. Durante o hematofagismo, o inseto perturba o repouso do hospedeiro, espolia o sangue do mesmo e, mais grave ainda, pode transmitir doenças, como viroses (dengue, febre amarela e encefalites), protozooses (malária) e helmintoses (elefantíase).

Popularmente são conhecidos por mosquitos, pernilongos, muriçocas, mossorongos, sovelas, mosquitos-prego, carapanãs etc. Em alguns estados brasileiros, a *Musca domestica* é erroneamente denominada mosquito; essa é mosca; mosquito são os dípteros nematóceros, especialmente os Culicidae.

Os mosquitos estão na Terra antes que o homem, cerca de 30-54 milhões de anos atrás e a maioria dos fósseis de mosquitos encontrados é do período Oligoceno (26-38 milhões de anos) e pertencentes aos gêneros *Aedes, Culex* e *Mansonia*.

É uma família com grande número de espécies (cerca de 3.600), distribuídas por todas as regiões do globo. No Brasil, existem cerca de 500 espécies descritas, das quais pouco mais de 20 têm importância médico-veterinária; dessas, citaremos as dez principais.

Deve-se salientar que a partir de 1967, quando houve a reintrodução do *Aedes aegypti*, e 1986, quando foi detectado o *Aedes albopictus* pela primeira vez no Brasil (Minas Gerais, Rio de Janeiro e Espírito Santo, simultaneamente) o estudo dos Culicidae tornou-se ainda mais necessário, em vista da capacidade daquelas duas espécies de transmitir o vírus do dengue e da febre amarela. O dengue, entre 1986 e 1987, atingiu o Rio de Janeiro (93.000 casos), Ceará (21.000 casos), Pernambuco (1.300 casos), Alagoas (12.000 casos), Bahia (541 casos), Minas Gerais (527 casos) e São Paulo (46 anos), todos transmitidos pelo *Aedes aegypti*. Recentemente, o Brasil sofreu uma nova epidemia de dengue, atingindo mais de 160.000 casos registrados em 1997. Em 1998, houve um aumento no número de casos (235.000) sendo preocupante a situação desta epidemia no Brasil. Além disso, o recrudescimento da malária e os surtos freqüentes de arboviroses transmitidas especialmente por mosquitos das tribos Sabethini e Culicini, evidenciaram um fato lastimável: a existência de um diminuto número de entomologistas especializados, não só no Brasil, como em outros países!

O desinteresse do governo brasileiro para com a saúde pública em geral e para com as doenças transmitidas por artrópodes em particular tem desestimulado continuamente a formação de entomologistas nos últimos anos. Aliás, muitas das campanhas de controle de insetos têm apresentado resultados falhos em vista dessa ausência de entomologistas, especializados e competentes, capazes de darem suporte científico às atividades. Por outro lado, os órgãos encarregados de controle lembram-se apenas de inseticidas químicos como forma de combate, esquecendo-se dos inseticidas biológicos, da educação sanitária e ambiental, da imprescindível participação da população e, principalmente, da falta de monitoramento dos mosquitos vetores periodicamente.

MORFOLOGIA

A seguir, daremos alguns caracteres morfológicos importantes na diagnose dos adultos:

- medem cerca de 3-6mm de comprimento;
- antenas com 15 a 16 segmentos, plumosa no macho e pilosa na fêmea;
- ausência de ocelos;
- fêmeas apresentam aparelho bucal picador (sugador-pungitivo) e machos do tipo sifonadores-sugadores;
- palpos nítidos, com tamanho variável nas várias tribos e espécies;
- tórax, pernas, asas e abdome revestidos de escamas;
- pernas longas.

Os caracteres que identificam esta família são: corpo e asas cobertos por escamas; possuir a terceira veia longitu-

dinal (R4 + 5) reta e colocada entre duas veias forquilhadas. Escamas de tonalidades uniformes ou diferentes, formando manchas, são importantes na diagnose específica.

Nas Figs. 43.1 a 43.4 encontram-se os detalhes para identificação dos sexos e das subfamílias Anophelinae e Culicinae.

BIOLOGIA

Ciclo Biológico

Os mosquitos também são holometábolos, isto é, passam pelas fases de ovo, larva (quatro estágios = L1, L2, L3 e L4), pupa e adulto (Fig. 43.6).

O número de ovos é bastante variável para cada espécie, mas usualmente uma fêmea ovipõe de 100 a 300 ovos por postura. Esta é sempre feita após o repasto sangüíneo, variando de duas a oito posturas por fêmea. O *Culex quinquefasciatus* coloca, em média, 120 ovos por vez. A oviposição pode ser feita de maneiras variáveis.

- isolados sobre a água. Ex.: *Anopheles* sp (Fig. 43.3);
- isolados e fora d'água, na parede do recipiente. Ex.: *Aedes aegypti* (Fig. 43.3);
- unidos, formando "jangada" sobre a água. Ex.: *Culex quinquefasciatus* (Figs. 43.3 e 43.5).

Os ovos, após um período médio de dois a quatro dias, em temperatura média de 26°C, dão origem às larvas. Estas movimentam-se ativamente e se alimentam constantemente de plâncton. A respiração usual das larvas é direta, através dos espiráculos respiratórios situados no último segmento abdominal e, indireta, através do tegumento, quando estão submersas. Algumas espécies possuem larvas predadoras (achegando ao canibalismo), como so gêneros *Toxorhynchites, Psorophora, Sabethes* e *Culex (Lutzia)*.

Após um período variável de 10-20 dias, a larva de quarto estágio transforma-se em pupa. Esta não se alimenta, mas respira e movimenta-se ativamente. Permanece nesta fase por um período de um a três dias, dando então liberdade ao adulto. Esse emerge pelo cefalotórax da pupa, através de uma fenda em "T". O alado permanece em repouso sobre a exúvia (que faz o papel de bóia) por alguns minutos, suficientes para o enrijecimento da quitina e dos músculos, permitindo ao inseto forças para voar e andar. É uma fase extremamente delicada na vida do mosquito. O mosquito re-

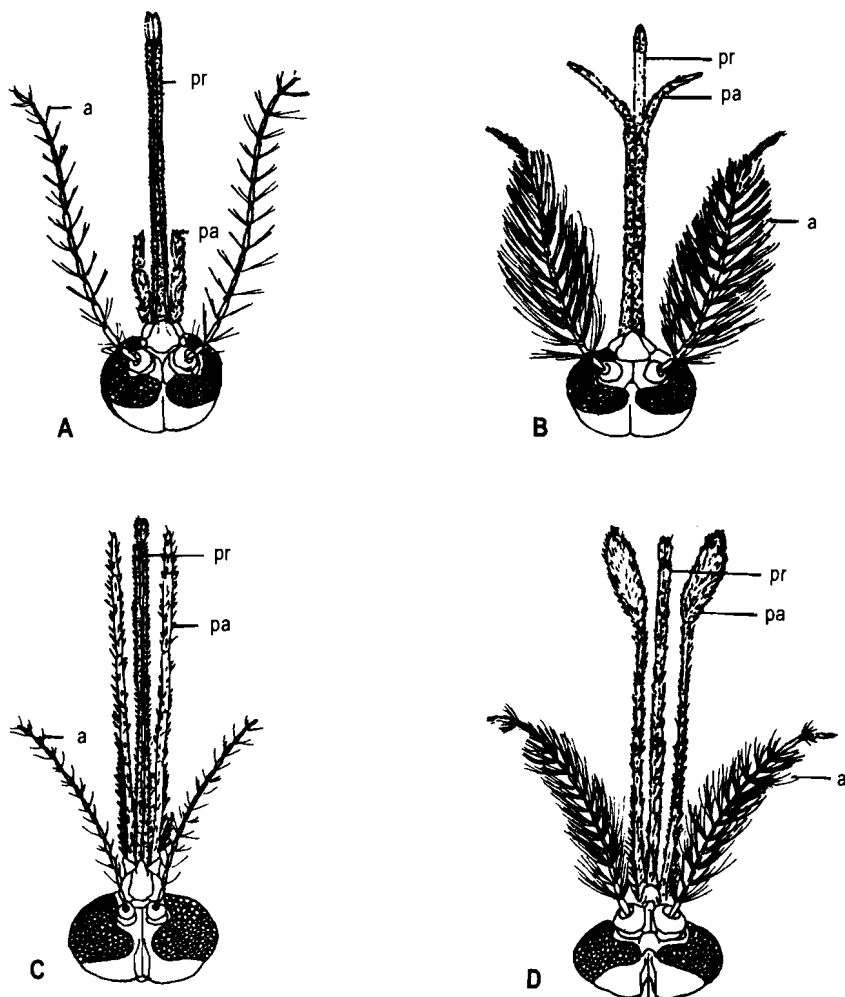



Fig. 43.1 — *Cabeças de Culicidae. A) fêmea de Culicinae; B) macho de Culicinae; C) fêmea de Anophelinae; D) macho de Anophelinae; a, antena; pr, probóscida; pa, palpo.*

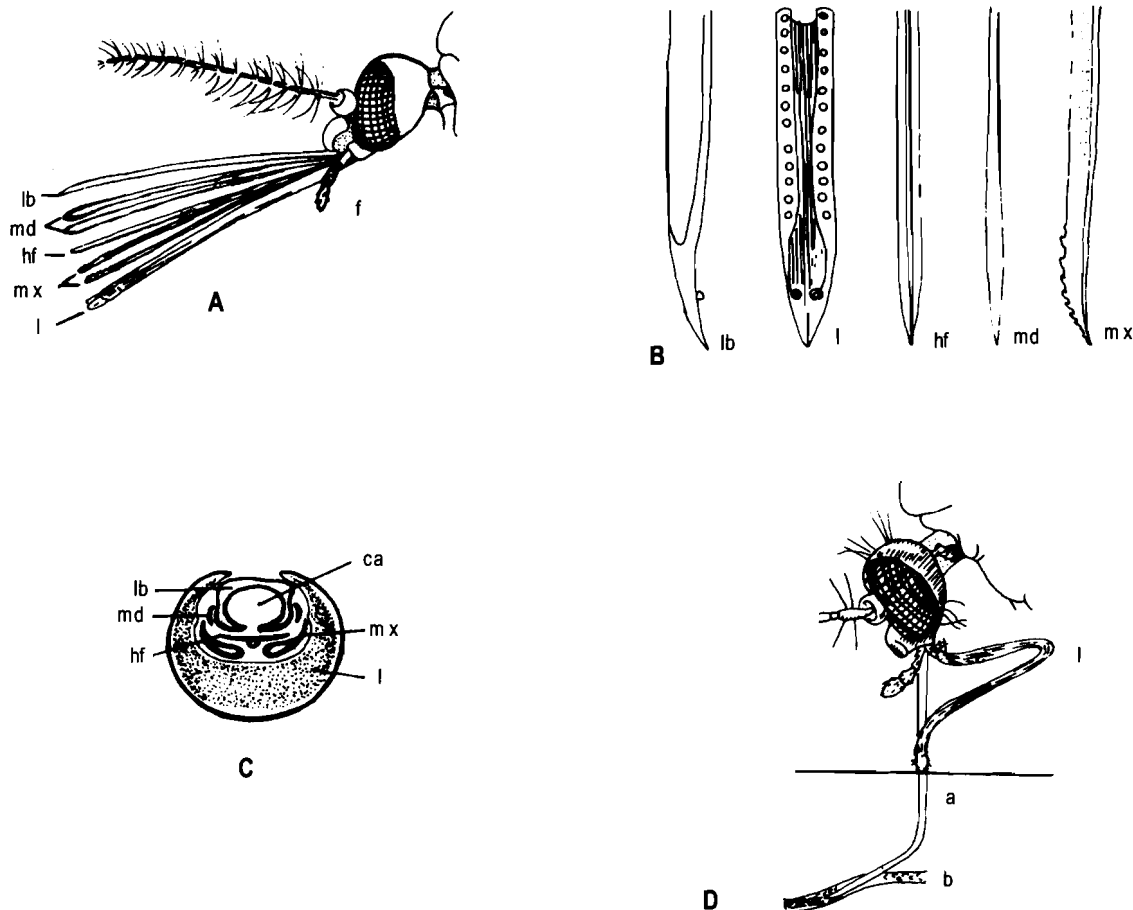



Fig. 43.2 — *Aparelho bucal de Culicidae. A, B e C) lb, labro; md, mandíbulas; hf, hipofaringe; mx, maxilas; l, lábio; f, palpo; ca, canal alimentar. D) Posição do aparelho bucal durante a hematofagia; l, lábio retraído; a, demais estruturas do aparelho bucal, penetrando no capilar (b).*

cém-emergido voa até um abrigo (buracos, troncos de árvores, pontes, esgotos etc.), com pouca luz, ausência de ventos e umidade relativa no ar elevada. Do abrigo, os mosquitos dispersam-se a fim de se alimentar e/ou copular. A primeira alimentação dos adultos (macho e fêmea) é de açúcares ou néctar de plantas. Geralmente, as fêmeas podem copular com poucas horas de vida, enquanto os machos somente após 24 horas (devido à rotação de 180° da terminália). Em algumas espécies (ex.: *Anopheles*) o acasalamento ocorre em enxames, onde os machos permanecem voando próximos a uma silhueta, como arbustos, animais, montículos etc. Noutras espécies o acasalamento ocorre sem enxame e os machos respondem aos som produzido pelo batimento das asas das fêmeas (ex.: *Aedes aegypti*). Após a cópula, a fêmea alimenta-se de sangue uma ou mais vezes e vai fazer a postura no mesmo tipo de criadouro em que nasceu. Os criadouros podem ser permanentes ou temporários, naturais ou artificiais e, ainda, no solo ou em recipientes. Assim, podemos ter os mais variados tipos de coleção de água:

- lagoas, remansos de rios, pantanais, açudes, represas, cisternas, cacimbas etc.;
- buracos de árvores, internódios de bambus, cascas de frutas, axilas de Bromeliaceae, caixas d'água, latas e pneus velhos etc. (Fig. 43.5).

Os adultos vivem cerca de um a dois meses no verão e até seis meses no inverno (em diapausa). Essa sobrevida, entretanto, pode ser diminuída quando o mosquito está infectado (como hospedeiro intermediário) de alguma filária; já vírus e plasmódios parece que não alteram a longevidade do mosquito transmissor.

Hábitos

Fora do horário de atividade alimentar e sexual, os mosquitos permanecem nos abrigos. De modo geral, os culicídeos voam bastante e apresentam boa capacidade de dispersão, que pode ser ativa (realizada pelo próprio vôo) e passiva (através de correntes aéreas e de veículos — ônibus, avião, navio etc.). Na dispersão ativa, para a realização da hematofagia, as fêmeas são capazes de alcançar as seguintes distâncias: *Aedes aegypti* (2.500m); *Anopheles aquasalis* (4.800m); *A. bellator* e *A. cruzi* (1.500m); *A. darlingi*: (2.000m) e *Culex quinquefasciatus* (22.000m). A determinação dessas distâncias é feita principalmente pela técnica de marcação com radioisótopos.

Todas as fêmeas de mosquitos de importância parasitológica são hematófagas obrigatórias. No entanto, algumas espécies de mosquitos hematófagos têm a capacidade de produzir uma ou mais desovas iniciais sem haver a ingestão

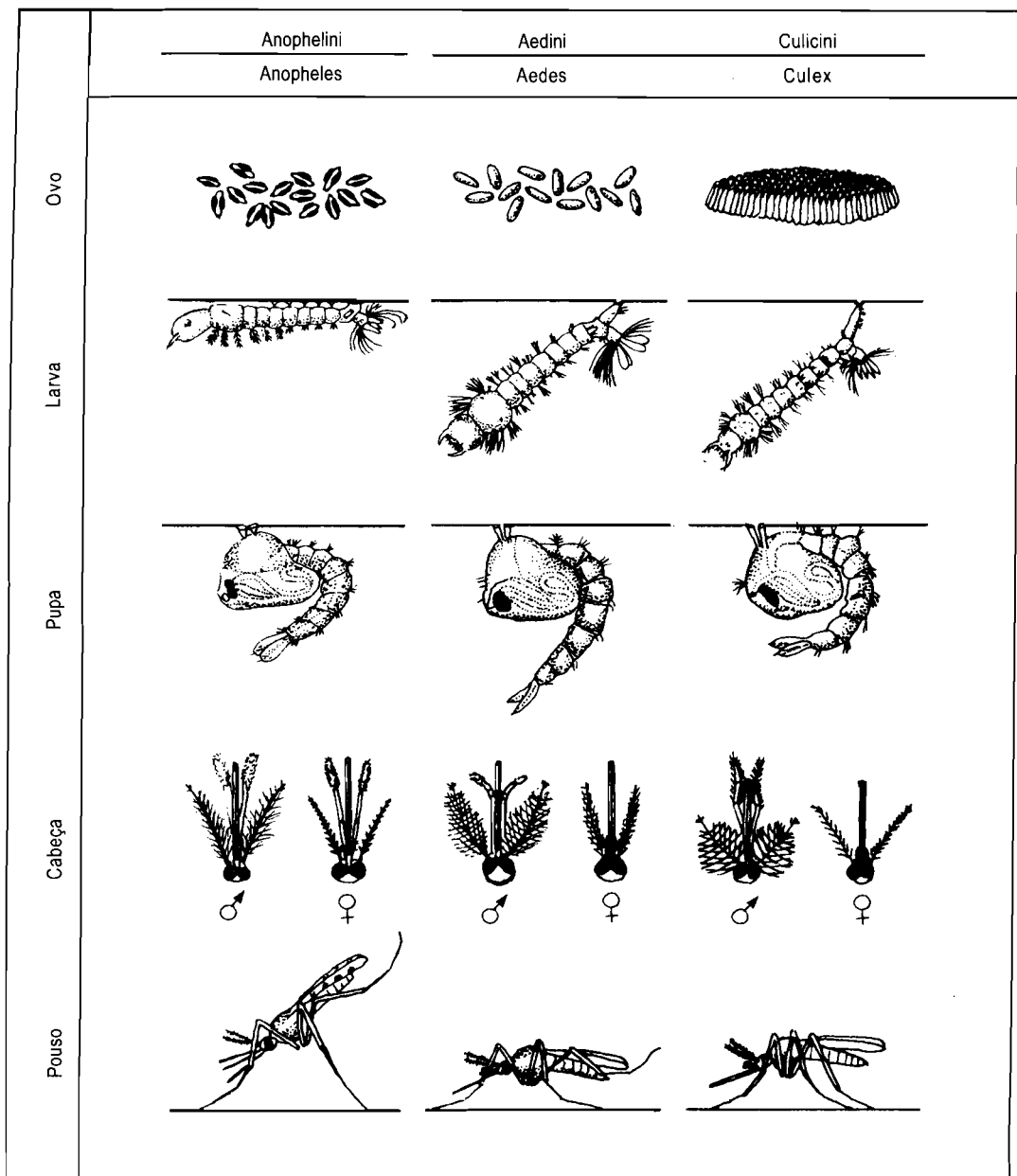



Fig. 43.3 — *As várias fases de desenvolvimento da família Culicidae e as diferenças entre as tribos Anophelini, Culicini e Aedini.*

de sangue (autogenia). O sangue ingerido tem função de maturação dos ovários, bem como auxilia na nutrição delas, pois sabe-se que mosquitos sem alimentação sangüínea têm uma sobrevida menor. Além do sangue, as fêmeas se alimentam de açúcares (glicose, frutose etc.). Os machos só possuem esse último tipo de alimento, pois não são hematófagos. A fonte desses açúcares para fêmeas e machos é um pouco obscura. Alguns autores sugerem que seja néctar e frutos maduros. Mas, observações recentes (também notadas em flebótomos) indicam que a fonte de açúcares é a secreção açucarada de pulgões, cochonilhas ou cigarras, depositada em folhas. Assim, os mosquitos abrigados em certos vegetais estão também alimentando-se de açúcares (Fig. 43.6).

De modo geral, a hematofagia é crepuscular, mas algumas espécies podem fazê-lo preferentemente durante a noite (noturnos), outros durante o dia (diurnos) ou, ainda, tanto de dia como de noite. Há também espécies que só sugam dentro de casa (domésticos), outros fora de casa (silvestres), ou indiferentemente. As espécies silvestres ainda podem picar preferentemente no nível do solo ou no nível da copa das árvores (acrodendrofilia).

Os mosquitos são atraídos pelos hospedeiros vertebrados por meio de combinação de estímulos, como visual (silhueta), olfativo (ácido láctico, CO_2, octenol), correntes de convecção (temperatura e umidade). No entanto, o estímulo olfativo, detectado pelas antenas e pelos palpos maxilares, é o responsável pela atração a longa distância. Após

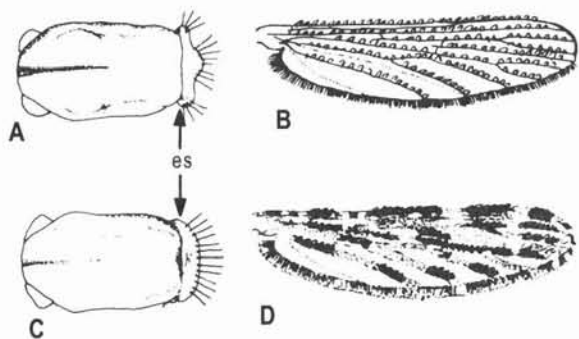



Fig. 43.4 — *Mesonoto e asa de Culicidae. (A) Mesonoto de Culicini e Aedini, com estutelo trilobado; (B) asa de Culicini e Aedini, com escamas sem manchas; (C) mesonoto de Anophelini, com escutelo simples; (D) asa de Anophelini com escamas claras e escuras formando manchas características; (es = escutelo).*

Fig. 43.5 — *"Jangada" vista lateralmente, formada pelo conjunto de ovos de* Culex quinquefasciatus.

pousar no seu hospedeiro, as fêmeas introduzem as peças bucais no tecido graças à ação da maxila e apenas o lábio permanece fora da pele (Fig. 43.2). Durante a hematofagia, nas glândulas salivares dos mosquitos (e de todos insetos hematófagos) há produção da enzima apirase, cuja função é impedir a agregação plaquetária e aumentar a vasodilatação no ponto da picada, facilitando a hemorragia local e, conseqüentemente, uma alimentação mais rápida. A glândula salivar é também o local onde os parasitos (ex.: vírus do dengue, plasmódios) se reproduzem e/ou alojam para novamente infectar um novo hospedeiro. É durante a picada que o mosquito, injetando a saliva infectada com parasitos, transmite doenças como dengue e malária ao hospedeiro (ver Capítulo 58 — Exame de Vetores).

Quanto à preferência alimentar, umas espécies são zoófilas estritas, isto é, só picam os animais (mamíferos ou aves); outras são antropofílicas, e ainda existem as espécies ecléticas, que podem picar homens e animais.

CLASSIFICAÇÃO

Antigamente, a família Culicidae era composta por três subfamílias. Dessas, duas passaram à categoria de família — Chaoboridae e Dixidae — sem interesse médico e uma permaneceu — Culicinae — com grande importância em parasitologia. A subfamília Culicinae diferencia-se das demais por apresentar o aparelho bucal picador (sugador-pungitivo) e o corpo e as asas cobertos de escamas. Atualmente, apresentam apenas três subfamílias: Anophelinae,

Adulto (hematofagia)
Adulto
Ovo
Larva
Pupa

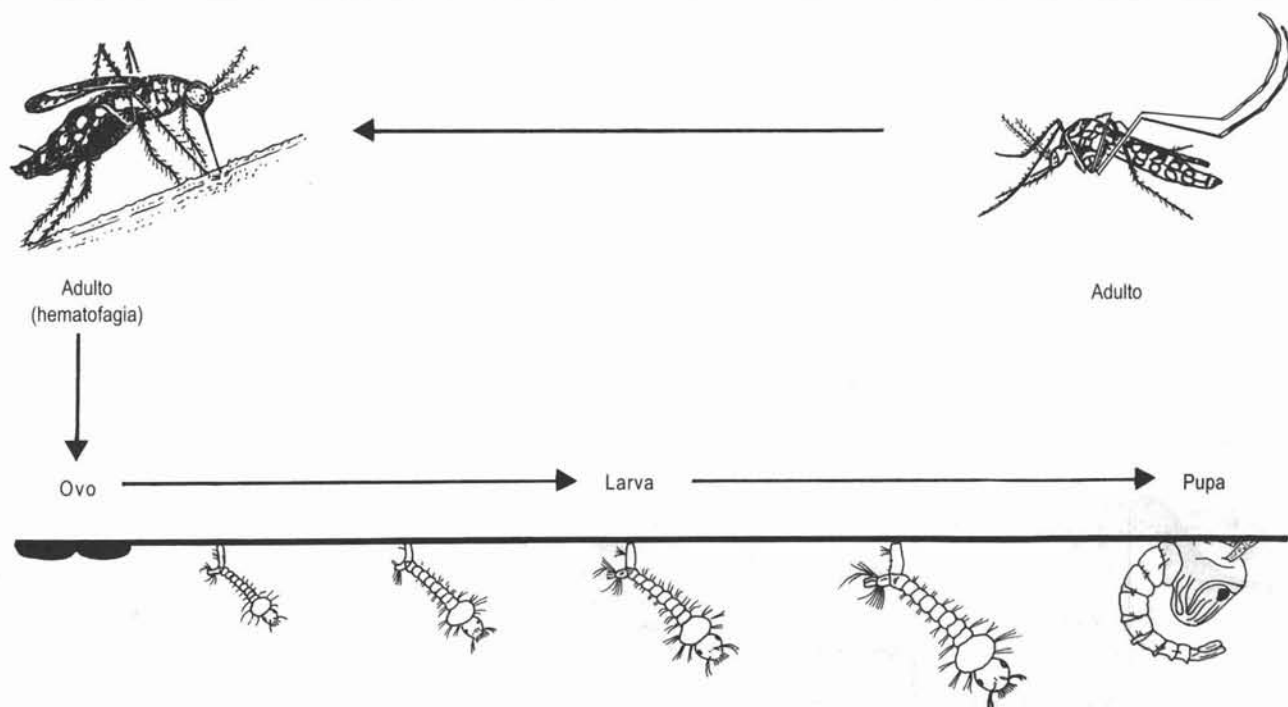



Fig. 43.6 — *Ciclo biológico dos Culicidae.*

Culicinae e Toxorhynchitinae (Tabela 43.1), das quais a Toxorhynchitinae não tem interesse médico, uma vez que seus representantes possuem a probóscida recurvada (tanto os machos, quanto as fêmeas), não sendo hematófagos. Recentemente, alguns especialistas propuseram que a família Culicidae fosse subdividida em três subfamílias: Anophelinae, Culicinae (com as tribos Culicini — *Culex*, Aedini — *Aedes, Psorophora, Heamagogus* etc., Mansoniini — *Mansonia,* Sabethini — *Sabethes, Limatus* etc.) e Toxorhynchitinae. Como vemos na Tabela 43.1, a família Culicidae apresenta 15 gêneros no Brasil. Destes, não são todos os que possuem espécies de importância médica; em sua maioria, são zoófilas estritas. As poucas antropofílicas que têm importância médica serão comentadas adiante (Tabela 43.2).

ESPÉCIES PRINCIPAIS

Os transmissores da malária nas Américas estão incluídos dentro de dois subgêneros: *Nyssorhynchus* e *Kerteszia*. No primeiro, estão os vetores que se criam em coleções de água localizadas no solo e, no segundo, estão os vetores que têm como criadouros as águas coletadas no imbrica-mento de folhas de bromeliáceas. Para o subgênero *Nyssorhynchus*, alguns especialistas ainda o dividem em duas séries:

- série *argyritarsis*: apresenta os três últimos segmentos do tarso posterior totalmente brancos, como, por exemplo, o: *Anopheles darlingi, A. albitaris* e *A. argyritarsis* (este não é transmissor);
- série *albimanus*: apresenta um anel negro no último segmento tarsal posterior, tendo, entre outras, duas espécies importantes: *A. aquasalis* e *A. albimanus* (este é o principal transmissor da malária nas Antilhas, América Central e importante na zona costeira da Venezuela, Colômbia e Equador; não ocorre no Brasil).

A malária em nosso país tem apresentado numerosos focos novos, quase todos tendo como transmissor o *An. darlingi* que é favorecido pelo desmatamento e pela formação de garimpo.

Em seguida serão apresentadas algumas anotações sobre as principais espécies de Culicidae implicadas na transmissão de malária, filariose e viroses.

Anopheles (Nyssorhynchus) darlingi (Fig. 43.9): é a mais importante espécie transmissora de malária no Brasil e o anophelino mais freqüente no domicílio. Isto é devido à sua acentuada antropofilia, domesticidade, suscetibilidade ao plasmódio e densidade (número de exemplares). Pode picar fora das habitações, mas prefere fazê-lo dentro e principalmente aos crepúsculos vespertino e matutino. Tem como criadouros grandes coleções de água (represas, remansos de rios), desde que sejam límpidas e ensolaradas ou parcialmente sombreadas.

É encontrado desde o México até a Argentina. No Brasil, é visto em todos os Estados, com exceção das regiões secas e áridas do Nordeste (entretanto, está presente nas demais áreas dos Estados dessa região) e nos Estados sulinos de Santa Catarina e Rio Grande do Sul (Fig. 43.7).

Anopheles (Nyssorhynchus) aquasalis: é também conhecido como *A.* (N) *tarsimaculatus*. É a principal espécie transmissora de malária na região costeira do Brasil e considerado vetor secundário de elefantíase bancroftiana em Belém (PA). Pode picar tanto dentro como fora das habitações e prefere fazê-lo ao anoitecer. Pode picar vários animais, além do homem. Tem como criadouro pequenas ou grandes coleções de água com ligeiro teor de salinidade (NaCl), daí sua distribuição costeira. É encontrado desde o México até a Argentina (norte). No Brasil, é uma espécie importante na transmissão da malária na região costeira, desde o Amazonas até São Paulo. Não é visto nos Estados sulinos (Fig. 43.7).

Tabela 43.1
Família Culicidae

Família	*Subfamília*	*Tribos*	*Gêneros*	*Subgêneros*	*Espécies*
	Anophelinae	Anophelini	*Anopheles**	*Nyssorhynchus*	*A. darlingi*
					A. aquasalis
					A. albitarsis
			Chagasia	*Kerteszia*	*A. cruzi*
					A. bellator
Culicidae	Culicinae	Culicini	*Culex**		*C. quinquefasciatus*
			Deinocerites		
			*Aedes**		*A. aegypti*
		Aedini	*Psorophora*		*A. albopictus*
			*Haemagogus**		*H. capricornii*
			*Sabethes**		
			Wyeomyia		
		Sabethini	*Trichoprosopon*		
			Phoniomyia		
			Limatus		
		Mansonini	*Mansonia*		
			Cuquillettidia		
	Toxorhynchitinae	Toxorhynchitini	*Toxorhynchites*		

(*) Gêneros que apresentam importância parasitológica

Tabela 43.2
Principais Diferenças entre as Subfamílias Anophelinae e Culicinae

Detalhe	*Anophelinae*	*Culicinae (Gêneros Culex e Aedes)*
Ovos	Isolados	Unidos (jangada) ou separados
Larvas	Sem sifão; paralelas à superfície d'água	Com sifão; perpendiculares à superfície d'água
Pupas	Sifão em "funil"	Sifão cilíndrico
Escutelo	Meia-lua	Trilobado
Machos	Antenas plumosas, palpos em clava	Antenas plumosas, palpos cilíndricos
Fêmeas	Antenas pilosas, palpos longos	Antenas pilosas, palpos curtos
Asas	Manchadas	Sem manchas
Pouso	Perpendicular ao apoio (mosquito-prego)	Paralelo ao apoio

Anopheles (Nyssorhynchus) albitarsis: esta espécie possui duas subespécies, *A.* (N) *albitarsis albitarsis* e *An.* (N) *albitarsis domesticus*. A primeira é de hábitos estritamente silvestres e encontrada desde a América Central até o norte da Argentina. A segunda subespécie já foi capturada no Pará, Rio Grande do Norte, Bahia, Espírito Santo e Rio de Janeiro, invadindo em grande quantidade as habitações humanas.

Essa capacidade de invadir domicílios e sua elevada antropofolia fez com que se incriminasse essa espécie como responsável pela transmissão da malária humana, principalmente nas cidades de Natal, Salvador, Vitória e Baixada Fluminense. Entretanto, o encontro dessa subespécie com oocistos é rara, indicando ser ela um vetor potencial da malária, mas não de grande importância epidemiológica (Fig. 43.8).

Anopheles (Kerteszia) cruzii: é, juntamente com a espécie seguinte, a principal espécie transmissora da malária no sul do país. É uma espécie silvestre, mas pode picar tanto fora como dentro das habitações e também durante o dia ou à noite, entretanto, mostra-se mais ativa durante o crepúsculo vespertino. Tem como criadouros águas coletadas no embricamento de folhas de *Bromeliaceae* (Fig. 43.8). Essas plantas, que vivem enraizadas nos galhos de árvores, são extremamente abundantes nas florestas do sul do país, devido à alta umidade relativa do ar na região. As águas das chuvas permanecem nas axilas das folhas e, como a evaporação é pequena, os insetos se criam facilmente. Preferem as bromélias protegidas da luz solar. É encontrada no Panamá, Costa Rica, Venezuela, Equador, Peru, Guianas e Brasil (Amazonas, Acre, Pará, Sergipe, Minas Gerais e Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul). Em nosso país tem grande importância na transmissão da malária nos Estados de São Paulo para o sul, tanto no planalto como nas planícies.

Apesar de essa espécie ter sido descrita com dois ii (cruzii), o correto, pelas regras de nomenclatura, é com um i só (cruzi)! (Fig. 43.9).

Anopheles (Kerteszia) bellator: é muito semelhante à espécie anterior, entretanto, prefere para criadouro as

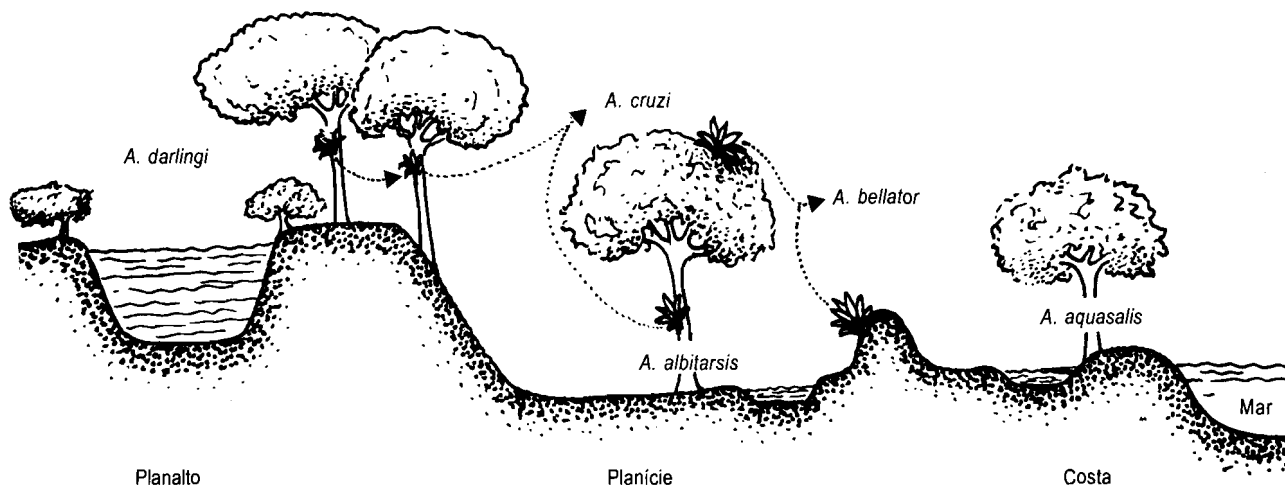
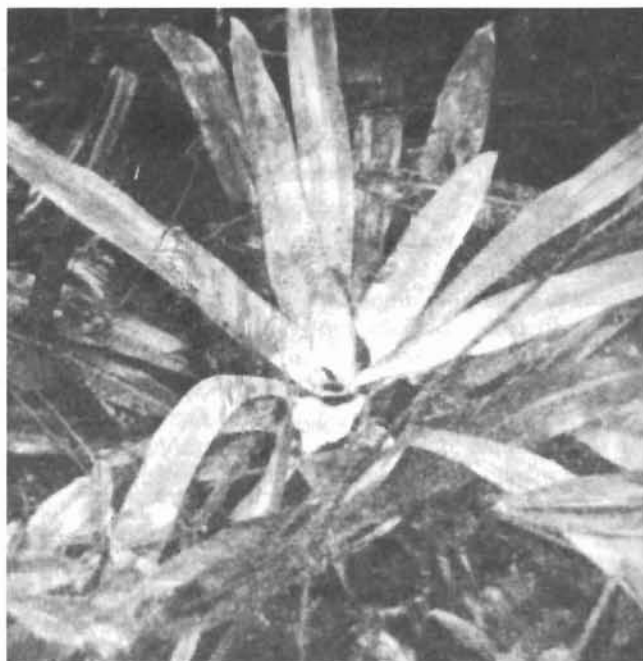



Fig. 43.7 — *Tipos de criadouros dos transmissores da malária no Brasil.* A. aquasalis: *criadouros terrestres, próximos ao mar;* A. albitarsis: *criadouros longe da costa, em zona de planície;* A. bellator: *criadouros em bromélias expostas ao sol, na região da planície;* A. cruzi: *criadouros em bromélias abrigadas do sol, em regiões de planícies e de planalto;* A. darlingi: *criadouros terrestres, sombreados e na região de planalto (segundo L.M. Deane).*

Fig. 43.8 — *Bromélias em cujo embricamento das folhas existe pequeno acúmulo de água que serve de criadouro para os Anopheles* (Kerteszia) cruzii *ou* A. (K.) bellator *(segundo Forattini, O. Entomologia Médica V.I, 1965).*

bromélias expostas à luz solar, presas em pedras ou nos galhos externos das árvores (Fig. 43.8). É mais comum nas planícies do que no planalto (Fig. 43.7). É encontrada na Venezuela, Trinidad e no Brasil (Paraíba, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul). Em nosso país é considerada como espécie importante na transmissão da malária nos Estados de São Paulo até o Rio Grande do Sul.

Culex quinquefasciatus: por muito tempo esta espécie foi denominada *Culex pipiens fatigans*. É a espécie de mosquito caseiro, altamente antropofílico, de hábitos hemato-fágicos noturnos, presente nos trópicos de todo o mundo. O *Culex quinquefasciatus* é o principal transmissor da filariose bancroftiana e o maior perturbador do repouso noturno humano em nosso país. Seu hábito hematofágico noturno e sua predileção pelo sangue do homem facilitam muito o contato das microfilárias com este mosquito, tornado-o mais eficiente que outros mosquitos suscetíveis. Embora a incidência da elefantíase no Brasil tenha reduzido muito nos últimos 30 anos, algumas cidades brasileiras, como Recife e Olinda (PE), Maceió (AL) e Belém (PA), ainda apresentam elevados índices de casos. No Brasil, o *Culex quinque-fasciatus* é também responsável pela veiculação do vírus Oropouche no Estado do Pará. Sua voracidade e, zumbidos desagradáveis tornam quase impossível um sono reparador em algumas cidades de vários países tropicais. Pica só dentro de casa e durante a noite. Tem como criadouros água paradas, altamente poluídas por matéria orgânica, de aspecto sujo e malcheiroso, nas proximidades das casas e vilas. Nas grandes cidades, em que há dificuldade de escoamento dos esgotos, a densidade desses insetos é alta, pelo número e pela extensão dos criadouros existentes.

Aedes aegypti: é o principal transmissor da febre amarela urbana e do dengue em todo o mundo (Fig. 43.10). Foi importado da África para a América durante a colonização e a escravidão. Aliás, disseminou-se para toda a faixa tropical em vista de seu peculiar modo de reprodução e hoje é considerado cosmopolita. As fêmeas realizam a oviposição na parede de qualquer recipiente, próximo do nível da água. Em navios, quando aqui atracavam por uns dias, ao se encher novamente os tonéis de água as larvas eclodiam e, cerca de oito dias depois, liberavam os adultos, que invadiam o litoral. Mais tarde, a disseminação desse mosquito passou a ser feita através de veículos terrestres e de aviões. Foi muito combatido nas Américas, durante as décadas de 40 e 50, tendo sido considerado como sob controle por volta de 1955 em todos os países americanos, com exceção do sul dos

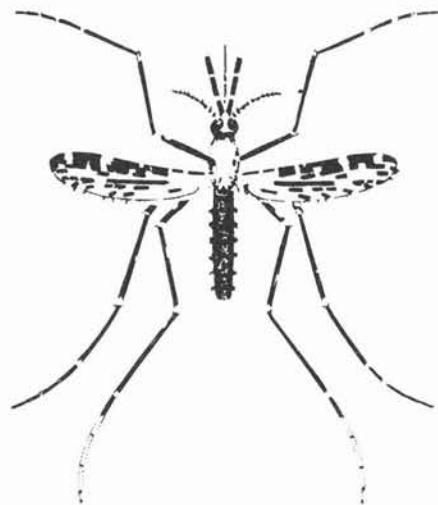



Fig. 43.9 — Anopheles darlingi*: o principal transmissor da malária no Brasil (segundo DNERU — Ministério da Saúde — 1968).*

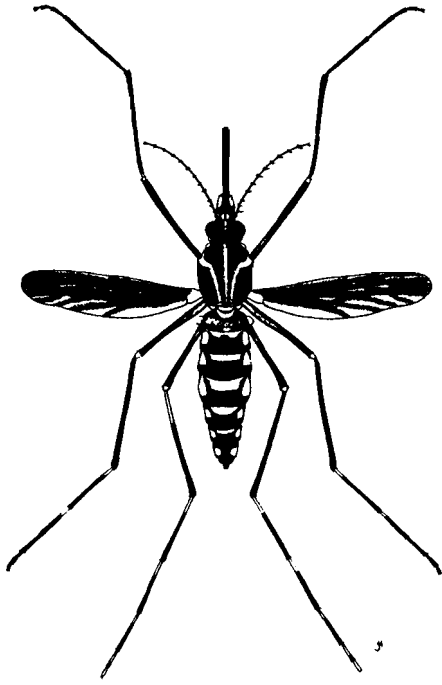



Fig. 43.10 — Aedes aegypti*: mosquito de cor escura, com nítida marcação prateada no tórax em forma de "lira". Transmissor de febre amarela, dengue e outras arboviroses.*

EUA, algumas ilhas do Caribe e de uma porção norte da América do Sul. Esse descuido provocou a reintrodução em 1967 em Belém e São Luís; em 1976, em Salvador; em 1977, no Rio de Janeiro e Santos; em 1979, em Natal, e em 1981, no Paraná (Foz do Iguaçu). Durante esses anos, as medidas de controle eram esporádicas e isoladas. Isso fez com que em 1985/1986 e 1997/1998 o *A. aegypti* fosse encontrado praticamente em todos os Estados brasileiros. A disseminação foi feita de duas formas principais:

- através de ovos depositados em pneus usados e que são comercializados intensamente, não só para aproveitamento de aparas de borracha, mas especialmente para reutilização em veículos, na periferia das cidades e no interior. Os pneus oriundos de cidades positivas, contendo ovos, ao chegarem numa borracharia de periferia aguardam ao relento um provável comprador. Nesse interim, caindo alguma chuva ou sendo lavados, acumulam água, onde as larvas eclodem em poucos minutos, disseminando, posteriormente, os adultos;
- através de adultos que se abrigam dentro de veículos (ônibus, caminhões, trens, aviões etc.), que, ao saírem de uma região positiva, levam as formas aladas para novas paragens.

Na América do Sul, depois do Brasil, a Colômbia é o país que está com maiores áreas reinfestadas.

O *A. aegypti* possui três subespécies:

- *aegypti*: essencialmente doméstica, com criadouros domiciliares e peridomiciliares, nunca excedendo os 500m das habitações. Cor geral marrom médio; é o mosquito em nosso país;
- *aegypti formosus*: doméstico, porém com criadouros silvestres também. Cor geral marrom enegrecido. Comum na África;
- *aegypti queenslandensi*: com hábitos e formas intermediárias. Visto na Austrália.

O *A. aegypti* em nosso país tem como criadouros preferenciais os mais variados recipientes de água domiciliares e peridomiciliares: pneus sem uso, latas, garrafas, pratos com vasos de samambaia, caixas d'água descobertas, piscinas sem uso etc. A hematofagia, cópula e oviposição são diurnas. Acreditava-se que este mosquito possuía a dispersão ativa pequena, raramente excedendo os 200 metros, mas trabalhos recentes demonstram que a capacidade de vôo de fêmeas grávidas para oviposição ultrapassam 700m/dia. Vive cerca de 15-20 dias. Exerce a hematofagia, tanto dentro como fora das casas, principalmente entre 7 e 10 horas e depois entre 16 e 19 horas. Prefere sugar o homem, principalmente nos pés ou nas partes inferiores das pernas, mas se alimenta também em cães, roedores e aves. Devido ao seu hábito alimentar ser diurno e antropofílico, esta espécie dotou-se de certa habilidade de escapar de ser morto pela vítima durante o repasto sangüíneo pelos vôos rápidos e retornando a atacá-la ou procurar outra vítima. Este comportamento tem grande importância epidemiológica, pois uma fêmea infectada pode ter várias alimentações sangüíneas curtas em diferentes hospedeiros, disseminando assim o vírus do dengue ou da febre amarela. Ao exercer a hematofagia, inocula com a saliva as partículas virais. Pelos hábitos domiciliares, antropofilia e suscetibilidade, é o principal transmissor do dengue e da febre amarela urbana (Fig. 43.10). Existe a possibilidade de as fêmeas grávidas infectadas com o vírus do dengue contaminarem os seus ovos (transmissão transovariana ou transmissão vertical); tal fato foi evidenciado em Belo Horizonte. Os ovos de *A. aegypti* são colocados em grupos (10-30 ovos/criadouro), facilitando, assim, a sua sobrevivência e dispersão. Os ovos são muito resistentes à dessecação, podendo permanecer por mais de um ano. Após o contato com a água (ex.: chuva) os ovos podem eclodir nos primeiros 15 minutos. A capacidade de dessecação dos ovos é considerado como um dos principais obstáculos para o seu controle, pois esta condição permite que o ovo seja transportado a grandes distâncias em ambiente seco. Daí, o motivo da alta população de *Aedes aegypti* durante o período de chuvas.

Conforme mostrado na Fig. 43.10, é facilmente reconhecida pela cor geral marrom médio, apresentando uma nítida faixa curva, branco-prateada de cada lado do tórax (mesonoto) e outra mais fina, reta, longitudinal, central, as quais formam a figura de uma lira.

Aedes albopictus: espécie transmissora do dengue, febre amarela urbana e silvestre e encefalite nos países asiáticos (Fig. 43.11). No Brasil, espécie ainda não é considerada como vetor do dengue ou da febre amarela urbana. No entanto, populações de *A. albopictus* existentes no Brasil demonstraram ser suscetíveis e capazes de transmitir o vírus do dengue. Recentemente, foi comprovada a transmissão do dengue por *A. albopistus* no México. Deve-se ressaltar que esta espécie pode tornar-se, em poucos anos, tão importante vetor do dengue no Brasil, como o *Aedes aegypti*. Foi trazido provavelmente do Japão, em 1985 ou 1986, através de navios que vêm importar minério de ferro no porto de Vitória, Espírito Santo. Daí se disseminou para

os Estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo, por trem, caminhões, comércio de pneus usados etc. É antropofílica, mas também pode se alimentar de outros animais, como eqüinos, bovinos, cães, macacos, aves, roedores. Tem atividade diurna (hematofagia, cópula e oviposição); deposita ovos isolados sobre a água ou na parede dos criadouros, que podem ser os mais variados: pneus, latas, caixas d'água, buracos no chão, em árvores etc. Desenvolve-se bem em temperaturas variadas (de 15 até 30°C). Pode ser vista em ambientes silvestre, rural, periurbano e urbano. Esse fato, aliado à sua alta suscetibilidade a vírus, torna-o um inseto perigoso, pois pode veicular várias arboviroses naqueles ambientes e dificulta o seu controle pelas técnicas anti-*Aedes* tradicionalmente utilizadas.

O adulto é facilmente reconhecível: é um mosquito de tamanho normal, porém de cor negra, com uma faixa estreita, longitudinal, mediana, branco-prateada, que vai do occipício (cabeça) até o escutelo; abdome com faixas basais brancas; pleuras com manchas prateadas e pernas marcadas de branco e preto. Devido a essa coloração, é denominado "tigre asiático" (Fig. 43.11).

Haemagogus capricornii: espécie muito importante na transmissão da febre amarela silvestre que, como a anterior, vive no nível da copa das árvores (acentuada acrodendrofilia), tendo como criadouro buracos em tronco de árvores (Fig. 43.10). É espécie eclética quanto ao hábito alimentar, picando homens e animais; já foi vista invadindo habitações humanas próximas de matas, o que, aliás, também ocorre com o *H. leucocelaenus*. O *H. capricornii* é de sistemática complexa, constituída de cinco subespécies. Tem distribuição geográfica ampla, indo desde Honduras até a Argentina, sempre em matas de grande ou pequeno porte. (Até recentemente o *H. leucocelaenus* era denominado *Aedes leucocelaenus*.)

Aedes fluviatilis: espécie muito interessante, pois há pouco mais de 50 anos era considerada como estritamente silvestre, mas apresenta atualmente alto grau de domiciliação. Possui criadouros naturais e artificiais, todos expostos à luz solar, presentes no peridomicílio (latas, pneus velhos, caixas d'água abertas, piscinas) e buracos em rochas próximas das margens de rios e do mar. Os ovos não são resistentes à dessecação (máximo de 30 dias). Os adultos invadem o domicílio à tarde (entre 17 e 20 horas), onde picam o homem avidamente, mesmo nos bairros centrais de grandes cidades, como Belo Horizonte. Pica também vários mamíferos e aves. Apresenta larga distribuição geográfica, sendo encontrada desde a América Central até o sul da Argentina. Suspeita-se de sua possibilidade de veicular o vírus da febre amarela na natureza e, experimentalmente, é capaz de transmitir o *Plasmodium gallinaceum* e a *Dirofilaria immitis.*

Fig. 43.11 — Aedes albopictus: *mosquito de cor escura, com nítida faixa prateada longitudinal no mesonoto, abdome com faixas transversas prateadas e pernas com manchas prateadas (original). Transmissor potencial de febre amarela, dengue e outras arboviroses.*

Aedes scapularis: é uma espécie essencialmente neotropical e está presente em todos os Estados do Brasil. Vive em matas secundárias, plantações e outros ambientes modificados pelo homem. As larvas desenvolvem-se apenas em criadouros no solo, poças d'água e alagados, impressões de pneus e patas de animais no solo, mas nunca em recipientes. Sua população aumenta bruscamente durante o período de chuvas. O seu hábito hematofágico é crepuscular vespertino, porém pode picar também durante a noite. Aparentemente não é importante vetor de doenças, porém em áreas com alta endemicidade: em Santa Catarina, na década de 50, foi considerado como vetor da *Wuchereria bancrofti*, devido às larvas infectantes encontradas, mas tratava-se de uma área de elevada endemicidade de elefantíase pelo vetor primário (*Culex quinquefasciatus*). Em 1976, foi responsável pela transmissão de encefalites no Estado de São Paulo (Fig. 43.12).

Sabethini

Esta tribo apresenta inúmeras espécies, que ainda não estão bem estudadas. Várias são responsáveis pela transmissão de arboviroses, principalmente a febre amarela silvestre. Todas são silvestres, com exceção do *Limatus durhami* que ocorre em ambientes urbanos. Picam durante o dia e à noite e são acentuadamente zoófilas. Têm como criadouros águas coletadas em buracos de árvores e bambus, em folhas caídas etc. São vistas em todos os tipos de matas do Brasil (e de outros países).

CONTROLE

O controle dos Culicidae, como de quase todos os insetos, é um problema ainda a ser resolvido pela argúcia e inteligência humanas. Os Culicídeos são mosquitos de grande plasticidade genética o que faz com que estes insetos adquiram rapidamente resistência aos inseticidas usados inadequadamente. As espécies que mais importunam o homem, sendo constantemente combatidas por um ou outro inseticida, desenvolvem gerações resistentes. Isto é, ao se aplicar sucessivas vezes o mesmo inseticida em dosagem letal, a grande maioria dos mosquitos morre. Entretanto, alguns poucos que já eram geneticamente resistentes, em pouco tempo repovoam o ambiente. Esta geração já é resistente ao inseticida. Este, para ser letal para as novas gerações, deverá ser aplicado em dosagem maior, o que se torna impraticável, em vista da toxicidade para o homem e animais domésticos e do custo aumentado. Assim sendo, novas dro-

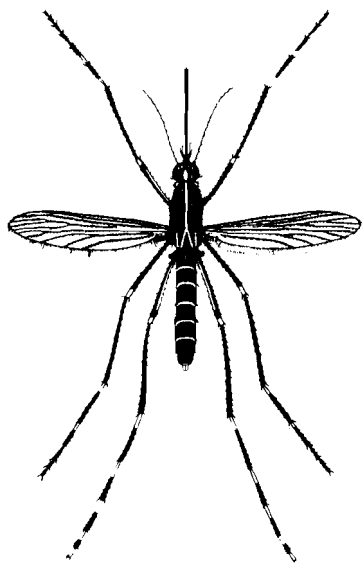
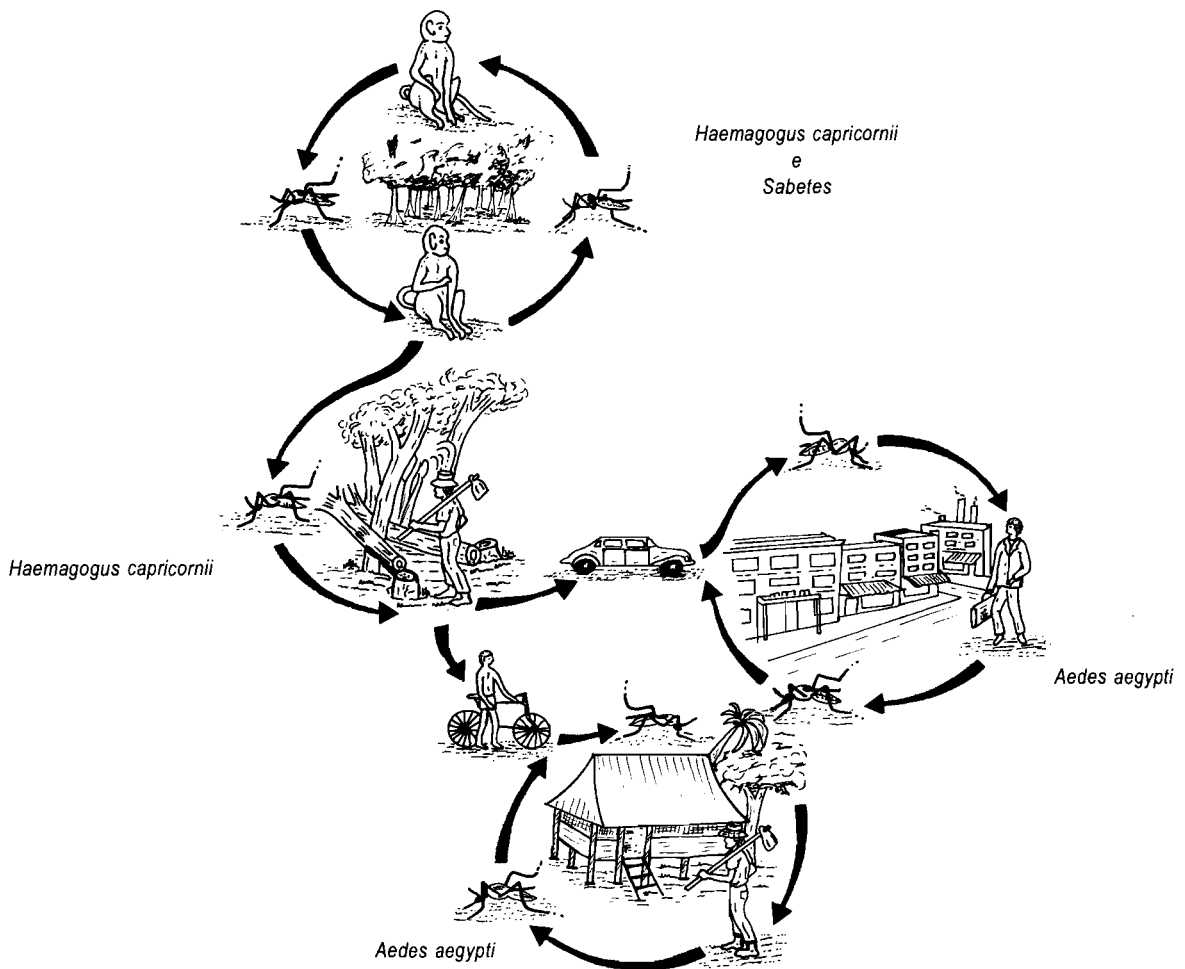



Fig. 43.12 — *Ciclo epidemiológico da febre amarela silvestre rural e urbana. (Adaptado de Service, M.W., 1996 — Medical Entomology.)*

gas e novos métodos devem ser constantemente desenvolvidos. No Capítulo 53, mostramos a evolução dos métodos de controle dos insetos em geral.

O combate aos culicídeos pode ser feito nas fases de larva e adulto, porém esse combate difere muito se o mosquito apresenta criadouros e hábitos urbanos ou silvestres. Em seguida, procuraremos descrever os métodos que podem ser utilizados.

Combate à Larva

Existem quatro métodos básicos para o controle das larvas de culicídeos: controle físico, químico, biológico e integrado.

Controle Químico

Antigamente, usavam-se substâncias oleosas (óleo queimado) na superfície da água, matando asfixiadas as larvas de mosquitos. Outro método antigo de controle químico foi o "verde-paris" (arseniacal) e na década de 40 passou-se a usar DDT (clorado). Outras classes de inseticidas surgiram e os atuais, recomendados como larvicidas, são os organofosforados (ex.: temephos malathion e fenitrothion), carbamatos (ex.: propoxur) e piretróides (ex.: deltrametrina e permetrina). O inseticida temephos apresenta baixa toxicidade aos mamíferos, podendo ser colocado em água potável para o controle de *Aedes aegypti*, porém a comunidade recusa este método por considerá-lo como contaminação ambiental.

Existem também outros produtos químicos que inibem o desenvolvimento dos mosquitos, como o hormônio juvenil (methoprene) que interferem no desenvolvimento larval e na emergência de adultos e os inibidores de formação de quitinas (diflubenzuron). Estes produtos são colocados na água, e o methoprene pode ser colocado em água potável.

Controle Físico

Consiste em modificar ou remover os criadouros de larvas visando interromper o ciclo biológico dos mosquitos. Nos casos de criadouros volumosos (brejos, pântanos etc.) perto de cidades ou vilas, é recomendável a destruição dos mesmos por obras de engenharia sanitária (aterro, drenagem) ou preparo da área para lavoura controlada. O extermínio de bromélias, quer pelo arrancamento manual das mesmas, quer pela aplicação de herbicidas, mostrou ser totalmente inexeqüível (isto é, nesses casos não funciona o combate às larvas de *Kerteszia* e sim o combate aos adultos).

Controle Integrado

Consiste em integrar dois ou mais métodos de controle simultaneamente ou seqüencialmente, visando reduzir os custos e aumentar os resultados.

Em criadouros menos volumosos, o uso de inseticida é indicado formalmente. Se esses criadouros forem domiciliares ou peridomiciliares (especialmente para o *Culex quinquesfasciatus, A. aegypti, A. albopictus* e *A. fluviatilis*) as medidas recomendadas são:

- Campanha pelos jornais, rádios, TV, cartazes de rua, padres, pastores, professores etc., para orientar a população a destruir ou proteger em suas casas todos os possíveis criadouros: cobrir caixas e potes de água, esvaziar latas e garrafas (mantendo-as de boca para baixo), encher de areia buracos com água ou pratos com vasos de samambaia, proteger com lona todo e qualquer pneu que estiver ao relento. Em epidemias de dengue, a participação da comunidade tem dado resultados positivos em várias cidades brasileiras.
- Aplicação de inseticida — piretróide, fosforado ou carbamato por guardas sanitários em todos os criadouros fora do alcance da população.
- Especialmente para o *Culex quinquefasciatus*, que pode ter criadouros em córregos poluídos por esgoto domiciliar nas pequenas cidades e vilas, o uso de lagoas de oxidação, conforme indicado a seguir, seria tecnicamente factível.

É sabido que em água altamente poluída por matéria orgânica, o oxigênio dissolvido é baixíssimo. Isto impede a vida de animais, com exceção daqueles que conseguem respirar o ar através de sifão respiratório. É o caso de *Culex quinquefasciatus, Chironomidae, Eristalis* etc. Dessa forma, baseando-se em princípios ecológicos, pode-se fazer lagoas de oxidação com a água dos esgotos, de tal forma que ocorra a autodepuração. Nessa autodepuração haverá, por ação de bactérias, a transformação da matéria orgânica em substâncias mais simples; essas serão utilizadas por algas, que, pela fotossíntese, iniciarão a reoxigenação do meio; neste ponto aparecerão novos habitantes da água — protozoários, pequenos artrópodes, crustáceos e peixes. Esses animais aparecem numa sucessão cíclica, um se alimentando do outro. Nessa cadeia alimentar, os *Culex* serão destruídos e, como produto final, teremos uma lagoa piscosa e de agradável efeito paisagístico.

Controle Biológico

Consiste em utilizar organismos biológicos capazes de parasitar ou predar os mosquitos. Dos vários agentes etiológicos estudados, os que se mostraram mais efetivos foram:

Predadores

Existem mais de 250 predadores invertebrados de larvas de mosquitos destacando-se as planárias (ex.: *Dugesia dorotocephala*), microcrustáceos (*Mesocyclops*), baratas d'água (Hemiptera: Belostomatidae), larvas de mosquitos (ex.: *Toxorhynchites, Psorophora, Sabethes* e *Culex (Lutzia)*. Entre os vertebrados destacam-se os peixes larvíporos (ex.: *Oreochromis* = tilápia; *Poecilia reticulata* = guppy).

Helmintos

Vários nematódeos da família Mermithidae têm sido estudados para o controle de larvas de culicídeos, destacando-se *Romanomermis culicivorax*, cujos estudos de campo na Colômbia indicaram redução na população de *Anopheles albimanus*. Entre os fatores limitantes do uso deste agente para o controle está a dificuldade de produção em massa *in vitro*.

Protozoários

Diversos microsporídeos têm sido estudados, porém não há perspectivas de sua utilização prática, com exceção de *Hedhzardia aedis*, que é específico para o mosquito *Aedes aegypti*. Esta espécie de microsporídeo é capaz de eliminar 100% da população de *Aedes aegypti* em testes de laboratório. Atualmente, *Hedzhardia aedis* está sendo introduzido no Brasil para viabilizar o seu uso como agente de um método alternativo de controle do mosquito transmissor do dengue.

Fungos

Vários fungos têm sido pesquisados para o controle de mosquitos, destacando-se *Metharhysium anisopliae* e *Lagenidium giganteum*, que são muito eficientes contra larvas de Culicidae (*Anopheles, Culex, Aedes*) e Chironomidae; são eficientes somente em água límpida, onde os esporos atuam por mais de 30 dias; em água poluída por matéria orgânica (criadouros de *Culex quinquefasciatus*), a sua eficácia é muito baixa. A baixa especificidade, a alta dosagem necessária e as dificuldades de cultivo *in vitro* de fungos são os fatores limitantes para o seu uso.

Bactérias

As duas espécies de bactérias entomopatogênicas mais estudadas, eficientes e utilizadas mundialmente para o controle de larvas de mosquitos são *Bacillus thuringiensis israelensis* (H-14) e *Bacillus sphaericus*. A primeira espécie é eficiente no combate de mosquitos (*Aedes, Culex* e *Anopheles*) e borrachudos, enquanto a segunda espécie demonstra-se ser eficiente contra larvas de *Culex*. Sua ação letal se realiza pela atividade de duas toxinas (endo e hexotoxina) produzidas nos insetos infectados, porém são inócuas para grande número de vertebrados e invertebrados. Atualmente existem várias formulações comerciais no mercado nacional e internacional, com ambas as espécies de bactérias. No Brasil, vários programas de controle de mosquitos e borrachudos foram realizados utilizando estes entomopatógenos. Os *B. thuringiensis* e *B. sphaericus* apresentam grande potencial para o controle de mosquitos, pois até o presente não foi observado desenvolvimento de resistência a estes inseticidas biológicos.

Atualmente o controle biológico de mosquitos não é considerado apenas como um objeto de pesquisas, e sim como uma realidade. De todos os "inseticidas biológicos" citados, os que têm sido utilizados em campo com resultados experimentais muito bons são o *B. thuringensis* variedade *israelensis* e o *B. sphaericus* (ver Capítulo 53). São bactérias de fácil produção, armazenamento, distribuição e aplicação,

além do baixo custo. Portanto, sempre que possível, deve ser indicado em vez dos larvicidas químicos.

Combate ao Adulto

O controle de mosquitos adultos consiste em medidas como base na proteção pessoal ou por meio de inseticidas.

Proteção Pessoal

Em escala doméstica, podem-se evitar os mosquitos adultos telando as janelas, usando mosquiteiros de filó para dormir, impregnados ou não de repelentes (ex.: Piretro) como recomendado para *Lutzomyia*. Existe no comércio aparelhos elétricos com pequena resistência que aquece uma pomada ou pastilha à base de aletrina (piretróide), cujos vapores são eficientes repelentes de mosquitos, com cheiro discreto. Esses produtos devem ser usados em quartos com janelas abertas, pois em ambiente fechado e com uso prolongado podem provocar irritação da mucosa nasal. A aplicação de repelentes na pele é muito freqüente em áreas de alta população de mosquitos ou borrachudos (ex.: praias). O mais utilizado é à base de DEET (dietil toluamida) que apresenta baixa toxicidade aos mamíferos e pode manter sua repelência eficiente por cerca de 6-13 horas.

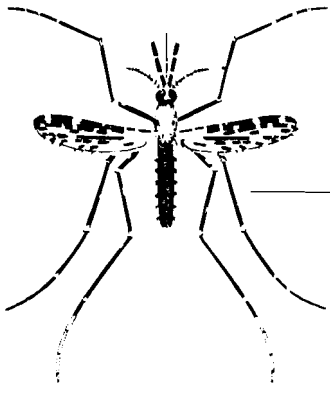
Inseticidas

Existem várias formas de aplicação de inseticidas, destacando-se o residual, fumacê e ultrabaixo volume. Em escala maior, o residual é usado com aplicações de inseticidas nas paredes internas e externas das casas e nos abrigos de animais domésticos, considerados locais de repouso dos mosquitos domiciliares. O inseticida de escolha é o DDT em vista de seu baixo custo e alto efeito inseticida, mas, em decorrência de efeitos ambientais nocivos, a OMS prevê abolição total de seu uso até o ano de 2007 (ainda se consomem cerca de 35 milhões de quilos de DDT/ano nos países do Terceiro Mundo). No Brasil, a Fundação Nacional de Saúde não utiliza mais o DDT em suas atividades antianofélicos, mesmo na Amazônia; a recomendação atual é de se usarem piretróides, que, apesar do preço elevado, possuem ótima ação inseticida e nocividade ambiental irrelevante. Outros inseticidas sintéticos à base de organofosforados e carbanatos também são utilizados, porém necessitam de aplicações mais freqüentes (cada dois a três meses).

O tratamento por aspersão (fumacê) é usado principalmente em epidemias para matar rapidamente os mosquitos adultos que estão infectados, evitando assim a disseminação de doenças. Os inseticidas são vaporizados nos dispersores em altas temperaturas (acima de 200°C) e podem ser aplicados por veículos ou por uma pessoa. Os aerossóis de ultrabaixo volume (UBV), que são também produzidos por máquinas, podem usar os inseticidas Malathion, Fenitrothion ou Permetrina e aplicados por veículos de modo que possam cobrir uma área grande num tempo curto.

Controle Comportamental (Atraentes)

Este método consiste em atrair e capturar os insetos em armadilhas, reduzindo a população de insetos a níveis toleráveis. Este método é utilizado na agricultura para o controle de vários insetos-praga, porém na Entomologia Médica-Veterinária é usado apenas para o controle de alguns insetos, como, por exemplo, a mosca tsé-tsé (*Glossina morsitans*) no Zimbábue. Este método alternativo de controle de insetos tem sido extensivamente estudados em todo o mundo, inclusive no Brasil. Atualmente, este método está sendo usado experimentalmente para monitorar fêmeas grávidas de *Aedes aegypti* em áreas urbanas por meio de armadilhas de oviposição em atraentes. Os atraentes são voláteis, provenientes de infusões de matéria orgânica (ex.: gramíneas) que atraem fêmeas grávidas de mosquitos para a oviposição. Outros atraentes que estão sendo pesquisados e apresentam grande potencial para capturar mosquitos adultos são originados dos voláteis do odor humano, que atraem fêmeas para o repasto sangüíneo (ex.: CO_2, octenol, ácido láctico e outros voláteis). Armadilhas luminosas também são utilizadas para capturar mosquitos em áreas silvestres.

Pelo exposto, vê-se que o controle de mosquitos é uma tarefa difícil e contínua e que, nas épocas de surtos, tem de haver uma grande e perfeita integração entre as atividades próprias e exclusivas da Fundação Nacional da Saúde com outros órgãos competentes de prefeituras municipais na aplicação de inseticidas e a colaboração imprescindível da população na destruição dos focos domiciliares e peridomiciliares. É importante enfatizar que, para se controlar os mosquitos urbanos, especialmente o *A. aegypti* e o *Culex quinquefasciatus*, o fundamental é a destruição dos criadouros domésticos e peridomésticos pela população motivada, organizada e treinada para isto. No início da década de 90, quando o dengue se tornou a arbovirose mais importante do mundo (milhões de casos a cada ano e 2 bilhões de pessoas residentes em áreas de risco), o método do fumacê foi contra-indicado pelas autoridades internacionais (Gubler, 1989), especialmente porque, após 20 anos de uso, demonstrou-se que as populações humana e animal é que sofreram as maiores conseqüências do inseticida e que o *A. aegypti* e o dengue se expandiram. E nos países que adotaram a técnica de combate aos criadouros, através da participação da população, o mosquito foi controlado a um custo financeiro e ambiental muito menor. Não é possível sempre sobrepor o interesse econômico ao interesse sanitário, ambiental e social. Até quando o homem será tão insensato?

Simuliidae

44

David Pereira Neves
Herbet Tadeu de Almeida Andrade

INTRODUÇÃO

Os simulídeos (família Simuliidae) são insetos pertencentes à ordem Diptera, subordem Nematocera. São cosmopolitas e recebem várias denominações, dependendo do local. No Brasil, são conhecidos como piuns na Região Norte e borrachudos nas outras regiões do país. São insetos diminutos, medindo de 1 a 5mm de comprimento. Antenas formadas por 11 artículos, os quais lembram um chocalho de cascavel. Corpo robusto, normalmente de cor escura (negro, marrom ou cinza). As asas são membranosas, com nervuras anteriores fortes.

Uma das características biológicas marcantes das espécies de simulídeos diz respeito ao seu ciclo. Como outros dípteros vetores de doenças, os borrachudos passam pelos estágios de ovo, larva e pupa exclusivamente dentro da água corrente (ambiente lótico). Outra característica diz respeito ao local da picada exercida pela fêmea, na qual fica nítido um hematoma punctiforme.

IMPORTÂNCIA

A importância das espécies desta família está relacionada com três fatores: a) pela voracidade (espoliação sangüínea) nos humanos e animais; b) como transmissores da síndrome hemorrágica de Altamira; c) como transmissores das filárias: *Onchocerca volvulus* e *Mansonella ozzardi*, agentes da oncocercose e da mansonelose.

A espoliação sangüínea pelas fêmeas dos "borrachudos", é tão marcante que pode ocasionar internamentos de pessoas, afastamento de profissionais da agricultura e pecuária, além de prejudicar a economia do turismo, especialmente nos Estados do Sul. Neste aspecto, os Estados mais acometidos com problema dos simulídeos são Rio Grande do Sul, Paraná, Santa Catarina, Rio de Janeiro e São Paulo.

Em outras regiões, esses insetos também são comuns. No Nordeste, existem cerca de 18 espécies distribuídas nas regiões do sertão, incluindo áreas serranas, agreste e nas faixas litorâneas. Os criadouros que se localizam no interior do Nordeste em geral estão nas proximidades dos vertedouros de açudes e barragens (Figs. 44.4 e 44.45). Dentre estas espécies, apenas *Simulium incrustatum* [=*Psaro-niocompsa incrustata (Lutz, 1910)*] tem o hábito hematófago ou oportunista em humanos. A distribuição geográfica de *S. incrustatum* nesta área do país se encontra quase exclusivamente nas faixas litorâneas, mais marcadamente nos estados do Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco e Bahia.

De todos esses envolvimentos, a importância maior, no Brasil, recai sobre a transmissão da oncocercose. Até o presente, o único foco brasileiro oficialmente descrito da oncocercose situa-se nas montanhas no extremo norte do país (Estados de Roraima e Amazonas), onde a doença acomete principalmente os índios das etnias Yanomami e Ye'Kuana; se acredita que tenha sido introduzido a partir de

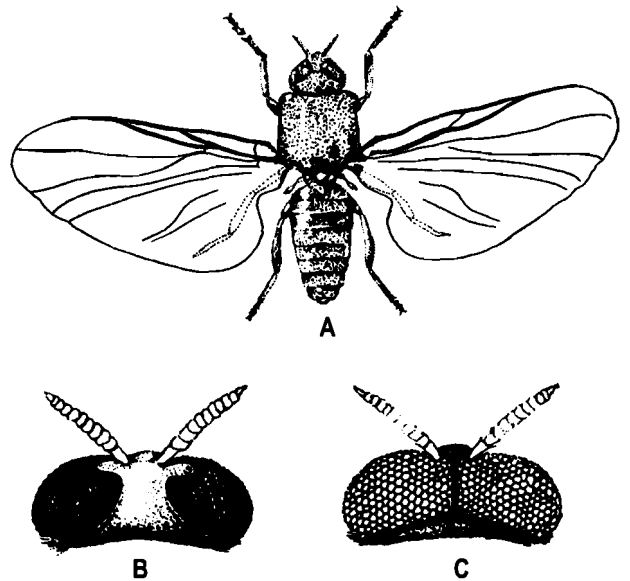



Fig. 44.1 — Simuliidae *ou "borrachudo": A) forma alada característica; B) cabeça de fêmea (dicóptico); C) cabeça de macho (holóptico). Notar as antenas curtas (semelhantes a um chocalho de cascavel), mas com 11 segmentos.*

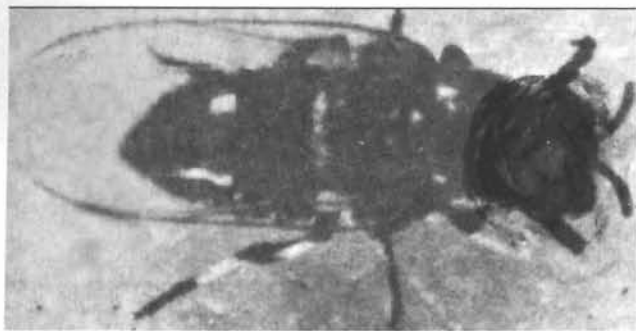



Fig. 44.2 — Simulium damnosum *durante a hematofagia (segundo Connor, D.H.).*

focos venezuelanos. Registra-se também, na literatura mais especializada, um caso autóctone para a região Centro-Oeste do país, ocorrido em 1986, no município de Minaçu, GO.

Apesar de a oncocercose ser uma doença razoavelmente conhecida, o mesmo não ocorre com relação às espécies transmissoras. As espécies envolvidas na transmissão variam de lugar para lugar, e a área de distribuição das espécies são freqüentemente maiores do que nas áreas em que elas atuam como espécies transmissoras.

Além disso, a distribuição e transmissão da oncocercose estão determinadas por vários fatores que envolvem tanto o parasito quanto o vetor, influenciando, portanto, a gravidade da oncocercose na América Latina.

Quanto ao vetor, os fatores que afetam a eficiência das espécies de simulídeos, na transmissão da oncocercose, podem ser divididos em dois grupos: primeiro quanto à capacidade hospedeira e segundo quanto à capacidade vetorial.

Capacidade Hospedeira

Aqui são encontrados os fatores que influenciam a habilidade do simulídeo. São basicamente três: a morfologia do aparelho bucal; a quantidade de microfilárias ingeridas e o tempo de formação da membrana peritrófica.

Algumas espécies de simulídeos podem apresentar, ou não, o cibário dotado de dentes. Para algumas espécies que apresentam a armadura cibarial, elas são consideradas como possuidoras de capacidade hospedeira baixa, porque os dentes cibariais danificam muitas microfilárias ingeridas durante o repasto sangüíneo do simulídeo, dificultando, assim, o desenvolvimento de larvas L_3 infectantes de *O. volvulus*. Na outra situação, a alta capacidade hospedeira é apenas encontrada em espécies sem armadura bucal.

Quanto ao número de microfilárias ingeridas, são considerados dois fatores: a densidade do parasito na pele do hospedeiro e o efeito da concentração relativa produzida por diferentes espécies. Este efeito da concentração foi demonstrado por alguns autores, sugerindo que a substância inoculada na saliva das fêmeas, durante o repasto, é responsável por atrair microfilárias ao local da picada e que este efeito varia com as espécies.

A membrana peritrófica é formada durante o repasto sangüíneo em um tempo que varia de 2 minutos a 24 horas, a partir de uma secreção do epitélio do intestino médio. Entre 12 e 24 horas, após o repasto, a membrana peritrófica está mais organizada e formada em distintas camadas. Sendo assim, as microfilárias que são ingeridas têm de atravessar a parede antes de haver essa formação; após esse período, a sua migração torna-se dificultada, não só pela organização da membrana, mas também pelo aumento de tamanho e espessamento da microfilária.

Capacidade Vetorial

A capacidade vetorial, quantificada como potencial de transmissão anual, ou teoricamente, o número de picadas infectivas recebidas por homem/ano é determinada pela interação de uma série de fatores envolvendo o parasito e a biologia do vetor. Este último envolve dados quantitativos da espécie e hábitos comportamentais relacionados com as condições fisiológicas das fêmeas, que influenciam na habilidade de uma espécie transmitir o parasito, como sazonalidade, densidade de picadas diárias, preferência tópica de picada, estado de desenvolvimento dos ovários, grau de zoofilia e duração da picada.

BIOLOGIA

Os ovos apresentam uma forma oval irregular, são postos pelas fêmeas durante o dia, mas é normalmente ao entardecer que se observa a postura, ocorrendo em algum tipo de substrato do meio aquático. Os substratos para desenvolvimento da fase imatura, normalmente são rochas

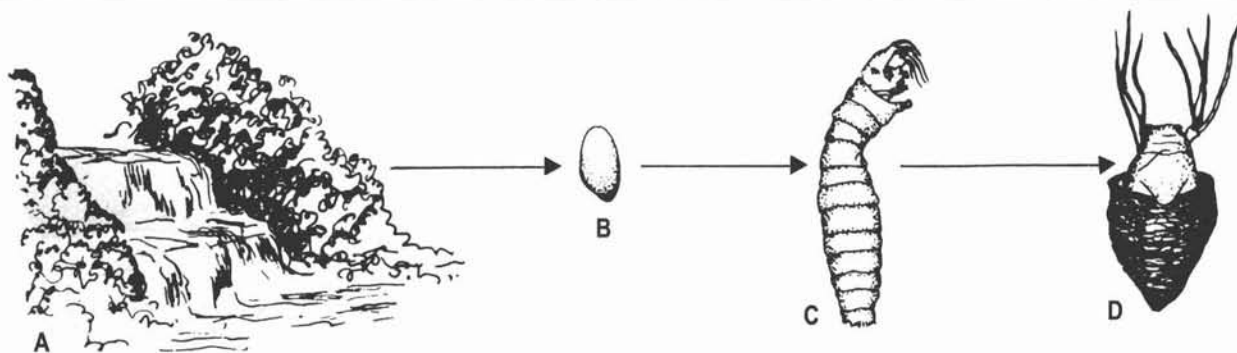



Fig. 44.3 — *Ciclo de* Simuliidae: *A) água encachoeirada servindo como criadouro; B) ovo irregular, característico; C) larva; D) pupa, dentro de um casulo.*

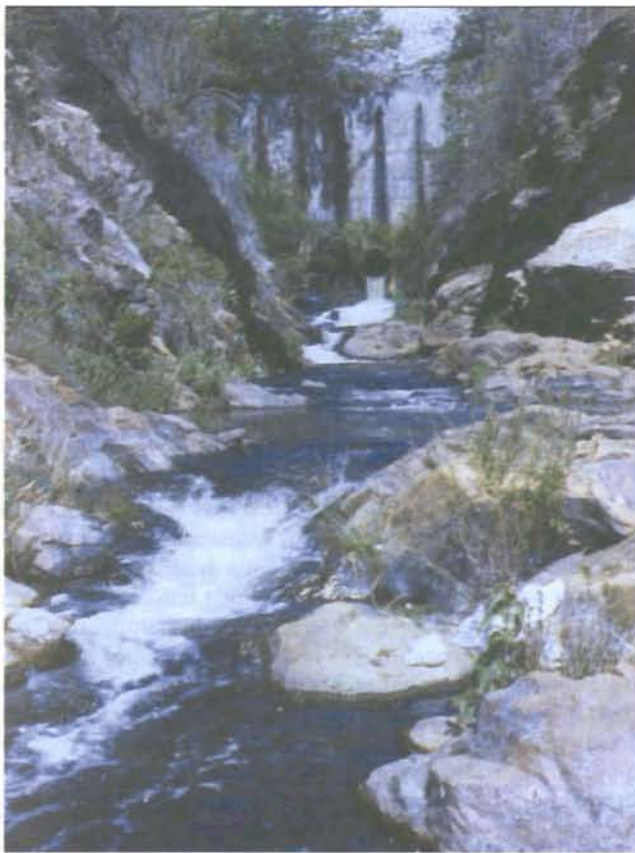



Fig. 44.4 – *Criadouro típico de simulídeo: água encachoeirada, vertente da Barragem Poço Branco, Rio Ceará-Mirim (RN).*

submersas e/ou vegetação do rio ou riacho (Figs. 44.4 e 44.5). São postos em número variável, podendo chegar às centenas. Após alguns dias de incubação, de 4 a 30 dias ocorre a eclosão das larvas. Porém, se as condições físicas e químicas do ambiente aquático forem adversas, poderá este estágio entrar em diapausa.

Estágio de larva: nesta fase do ciclo há uma diferenciação morfofisiológica, denominada de instares ou estágios larvais. Assim, após a eclosão, tem-se a larva de primeiro instar, após alguns dias, segundo instar, e sucessivamente até chegar ao último instar. As espécies de simulídeos apresentam uma série de quatro a nove instares, porém a maioria delas apresenta sete. A determinação dos instares larvais e a dinâmica de população dos imaturos são consideradoa como pré-requisitos para estudos de biologia alimentar e planejamento de controle, no ambiente das espécies que são nocivas aos humanos.

Estágio de pupa: após o último instar larval, há uma diferenciação para o último estágio imaturo, denominado pupa. A duração deste estágio é em torno de uma semana. Porém, assim como no estágio anterior, o tempo de desenvolvimento é variável e está na dependência também dos fatores físicos e químicos do ambiente aquático (=ambiente lótico).

A pupa fica fortemente fixada sobre o substrato até se diferenciar em adulto. Ela apresenta um invólucro em forma de trama ou rede (casulo), que pode cobri-la total ou parcialmente. São expostos, anteriormente, dois tufos de filamentos branquiais, órgãos responsáveis pela respiração (Fig. 44.6). Estes filamentos, importantes na sistemática do grupo, são em número par, mas o número de filamentos por tufo é variável, assim como o seu comprimento. Na Fig. 44.3, mostramos as fases de ovo, larva e pupa, correspondendo ao desenvolvimento imaturo do Simuliidae.

Os borrachudos adultos são reconhecidos morfologicamente por apresentarem de uma forma geral típica, corpo robusto, com 1,0 a 5,0mm de tamanho, de cor marrom-escuro ou pretos; as antenas pequenas, contendo de 9 a 11 segmentos, em forma de "chocalho de cascavel"; tórax arqueado apresentando asas membranosas com veias evidentes concentradas na parte anterior da asa (Fig. 44.1).

A diferenciação sexual entre os adultos dá-se através da disposição dos olhos compostos. Nos machos, os olhos são holóticos, isto é, são juntos, unidos, e nas fêmeas, são dicópticos, ou seja, separados (Figs. 44.1 e 44.2).

CLASSIFICAÇÃO

Existem atualmente cerca de 1.500 espécies de simulídeos, das quais 300 são neotropicais e, entre estas, algumas apresentam hábitos antropofílicos, portanto, de importância médica.

Nos últimos anos, alguns especialistas que tratam dos estudos de sistemática desta família admitem a elevação do subgênero para gênero. Porém, ainda não é de todo aceito a nova posição sistemática. Em todo caso, neste capítulo tratar-se-á das duas nomenclaturas, vindo em primeiro plano a posição clássica.

Na África, o vetor primário é *Simulium damnosum* [=*Edwardsellum damnosum* (Theobald, 1903)], havendo outras espécies (consideradas como componentes locais do complexo *S. damnosum*) e apontadas como vetoras secundárias.

Na América Latina os vetores são diferentes conforme a localização dos focos: no México e na Guatemala o vetor primário é *S. ochraceum* [=*Ectemnaspis ochracea* (Walker, 1861)] sendo vetores secundários *S. metallicum* (Bellardi, 1859) e *S. callidum* [=*Ectemnaspis callida* (Dyar & Shannon, 1927)].

Na Colômbia e no Equador, o vetor primário é *S. exiguum* [=*Notolepria exiguua* (Roubaud, 1906)] e o vetor secundário

Fig. 44.5 – *Criadouro de simulídeo: substrato retirado da água, repleto de larvas e pupas.*

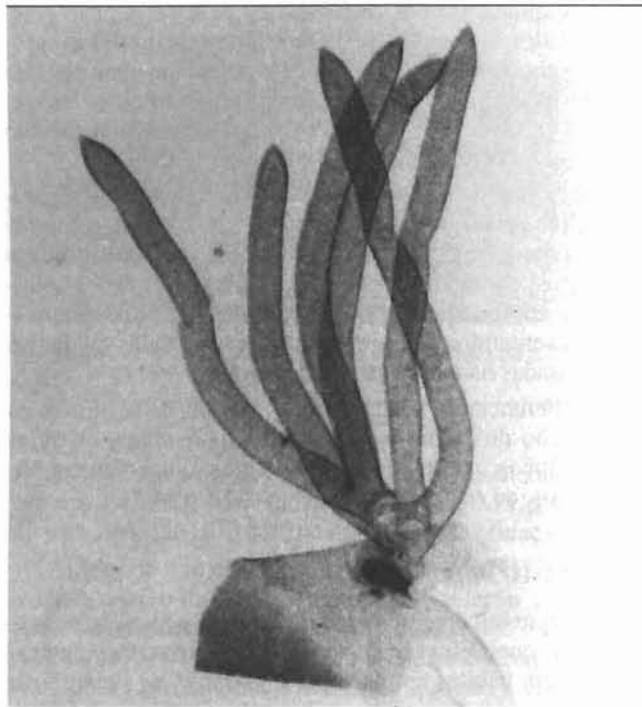



Fig. 44.6 - *Filamentos branquiais de pupa de simulídeo.*

é *S. quadrivittatum* [= *Ectemnaspis quadrivittata* (Loew, 1862)].

Na Venezuela, *S. metallicum* é o vetor primário nos focos costeiros. Na região do alto rio Orinoco, na área Yanomami contígua ao Brasil os vetores são *S. guianense* [=*Thyrsopelma guianense* (Wise, 1911)] e *S. incrustatum* [=*Psaroniocompsa incrustata* (Lutz, 1910)] nas regiões montanhosas, *S. oyapockense* [=*Cerqueirellum oyapockense* (Flock & Abonnenc, 1946)] e *S. exiguum* (= *Notolepria exiguua*) nas partes baixas.

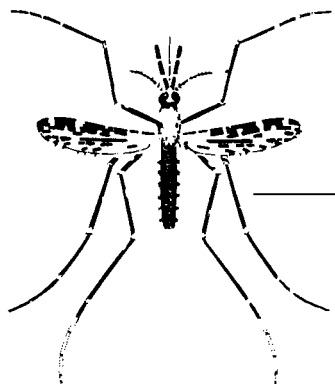
No Brasil, os atuais estudos dos vetores da oncocercose e da simulidofauna amazônica, realizados pelos entomólogos do INPA (Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia), dentro do Programa Eliminação da Oncocercose do Brasil, apontam principalmente para área Yanomami/Ye'Kuana, cinco espécies antropófilas: *Simulium guianense* (=*Thyrsopelma guianense*), *Simulium incrustatum* (=*Psaroniocompsa incrustata*) *Simulium oyapockense* (= *Cerqueirellum oyapockense*), *Simulium exiguum* (=*Notolepria exiguua*) e *Simulium bipunctatum* [=*Ectemnaspis bipunctata* (Malloch,1912)]. Destas, as quatro primeiras estão envolvidas na transmissão da oncocercose.

Simulium incrustatum (=*Psaroniocompsa incrustata*) tem ampla distribuição pelo Brasil, ocorrendo nas áreas das Guianas, na região amazônica; nas áreas do Brasil Central e na região litorânea do Nordeste até o Rio Grande do Sul. Devido a esta distribuição, juntamente com a possibilidade de disseminação da oncocercose da área endêmica para outras regiões, fato já constatado para o Estado de Goiás, novos estudos devem ser tomados para esta espécie, visando à possibilidade do surgimento de novos focos desta filariose, em outras partes do país.

CONTROLE

O controle dos simulídeos é muito difícil, pois, até o momento, as intervenções só são feitas contra os estágios imaturos — larvas e pupas — e essas encontram-se em criadouros de difícil acesso. Contra os adultos podem ser usados repelentes que, quando aplicados na pele e nas roupas afugentam as fêmeas, evitando as picadas por algum tempo apenas.

No Brasil, o controle tem sido feito nas Regiões Sul e Sudeste na tentativa de proteger os humanos contra as picadas, isto é, objetivando "limpar" uma área com finalidade turística ou agrícola. Não tem sido ainda feito o controle na Amazônia, onde ocorre a transmissão de patógenos (*Onchocerca* e *Mansonella*). Na realidade, as técnicas de controle foram desenvolvidas e aperfeiçoadas nos Estados do Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo, Rio de Janeiro e Espírito Santo, tendo como objetivo o controle do *Simulium pertinax* [=*Chirostilbia pertinax* (Kollar, 1832)], borrachudo extremamente freqüente na região e muito importuno. Em outras regiões do mundo, o controle dos simulídeos visa ações profiláticas contra filarioses ou proteção de regiões turísticas e/ou agropecuárias.

O controle pode ser mecânico (raspando-se pedras e troncos "forrados" de larvas e pupas), químico e biológico. No controle químico, empregam-se o Abate e o Metoxicloro, através de gotejamento do produto armazenado em tonéis e colocados em pontos estratégicos dos criadouros; o gotejamento é graduado de acordo com o volume e velocidade da vazão da água. Esses produtos são biodegradáveis, mas podem atingir outros insetos aquáticos. A partir de 1992 passou-se a usar o *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis*, como eficiente arma biológica. Essa bactéria produz um esporo que ao ser ingerido pelas larvas (as pupas não são atingidas, pois não se alimentam) mata as mesmas pela ação de uma toxina que atua em sua parede intestinal. Em algumas regiões faz-se o controle integrado, usando-se medidas mecânicas, químicas e biológicas. Outras possibilidades de controle biológico, ainda em fase de estudos, são o emprego de vírus, fungos e outros inimigos naturais: peixes, crustáceos, moluscos, insetos (Odonata, Trichoptera, Plecoptera etc.), helmintos (Mermitidae), que predando formas imaturas podem ser utilizadas como componentes do controle integrado. O cultivo de citronela às margens de criadouros também tem sido recomendado, pois essa gramínea exala um odor que repele as fêmeas para a oviposição.

Ceratopogonidae

45

Carlos Brisola Marcondes

INTRODUÇÃO

Os insetos pertencentes à família Ceratopogonidae são conhecidos vulgarmente como "mosquitos-pólvora", "maruins", "mosquitinhos de mangue" etc. São dípteros nematóceros extremamente pequenos, com 1 a 4 mm de comprimento. As antenas têm o último segmento dividido em 12 a 13 artículos, e são pilosas nas fêmeas e plumosas nos machos. O corpo é escuro e pequeno. O aparelho bucal é do tipo picador-sugador, e as picadas são muito dolorosas porque a saliva, mesmo sendo injetada em quantidade muito pequena, é muito alergênica e provoca grande irritação na pele. As asas são em geral manchadas, e as veias anteriores são mais desenvolvidas que as posteriores. O abdome é curto, com a genitália externa pouco desenvolvida nas fêmeas e bem evidente nos machos (Fig. 45.1).

Esta família era conhecida como Heleidae, mas conforme decisão da Comissão Internacional de Nomenclatura Zoológica foi definitivamente adotada a denominação Ceratopogonidae.

A família inclui cerca de 5.500 espécies, distribuídas em 125 gêneros, em quatro subfamílias: Ceratopogonidae, Leptoconopinae, Forcipomyinae e Dayheleinae. Os gêneros *Culicoides*, *Leptoconops* e *Forcipomyia (Lasiohelea)* incluem espécies hematófagas no Brasil. Estão em *Culicoides* as espécies de maior interesse médico-veterinário, por sugarem sangue e por transmitirem agentes patogênicos. Os insetos dos outros gêneros são predadores ou parasitos de insetos; alguns têm importância na polinização de plantas cultivadas, como a seringueira, o cacaueiro e o abacateiro.

ESPÉCIES PRINCIPAIS

O gênero *Culicoides* tem cerca de 1.000 espécies no mundo, sendo conhecidas no Brasil cerca de 75. As espécies brasileiras mais importantes são: *C. acatylus*, *C. amazonicus*, *C. debilipalpis*, *C. insignis*, *C. maruim*, *C. paraensis* e *C. reticulatus*. A mais comum e mais bem estudada é *C. paraensis*; tem distribuição geográfica dos Estados Unidos até a Argentina e é incriminada como vetor do vírus da febre Oropouche e de helmintos de *Mansonella* (ver a seguir). Em estudo sobre maruins realizado em Salvador (Bahia), foi a espécie mais comum e irritante. Têm sido descritas espécies próximas a *C. paraensis*, de importância médica a ser estudada. É um grupo de difícil estudo, pelas pequenas dimensões dos insetos, e há poucos pesquisadores dedicados a ele.

O vírus Oropouche provavelmente infectou, de 1961 a 1996, mais de 500.000 pessoas na Amazônia brasileira, e ocorre também no Peru e no Panamá. A infecção por este vírus pode causar dor de cabeça, muscular e nas articulações; pode ocorrer meningite asséptica, sem óbitos ou seqüelas. A incidência é maior na época chuvosa (primeiro semestre). Apesar de os maruins, seus principais vetores, serem encontrados infectados em proporções muito baixas no Pará (1:12.500), seu grande número em certas épocas pode levar a uma transmissão muito alta; por exemplo, em Serra Pelada, atingiu em pouco tempo 4.000 dos 6.000 habitantes. Além disso, *C. paraensis* foi incriminado como transmissor de *Mansonella ozzardi* e *M. perstans*. O vetor de *M. ozzardi* pode ser Simuliidae ou Ceratopogonidae; no norte da Argentina, insetos de ambas as famílias são vetores. A eficiência dos dípteros de cada família na transmissão depende da susceptibilidade das espécies.

Em outros continentes e na região do Caribe, maruins transmitem vírus como o Blue Tongue e Akabane, de grande importância veterinária, além da Rift Valley Fever, que ocorre na África, atingindo o gado e humanos, e que recentemente surgiu na Arábia Saudita, neste caso com suspeita de transmissão por culicídeos. Vários protozoários de potencial importância veterinária, como *Haemoproteus*, *Leucocytozoon* e *Hepatocystis*, podem ser transmitidos por maruins.

A maior importância dos maruins está ligada ao ataque maciço a humanos e animais domésticos, às vezes em "nuvens", que tornam inviável a vida em certas regiões, especialmente próximo a mangue, praias e de certas plantações, com grande riqueza em matéria orgânica no solo. Por exemplo, na região de Jaraguá do Sul e Corupá, no leste de Santa Catarina, eles constituem sério incômodo, estando provavelmente relacionados com o plantio intensivo de bananeiras.

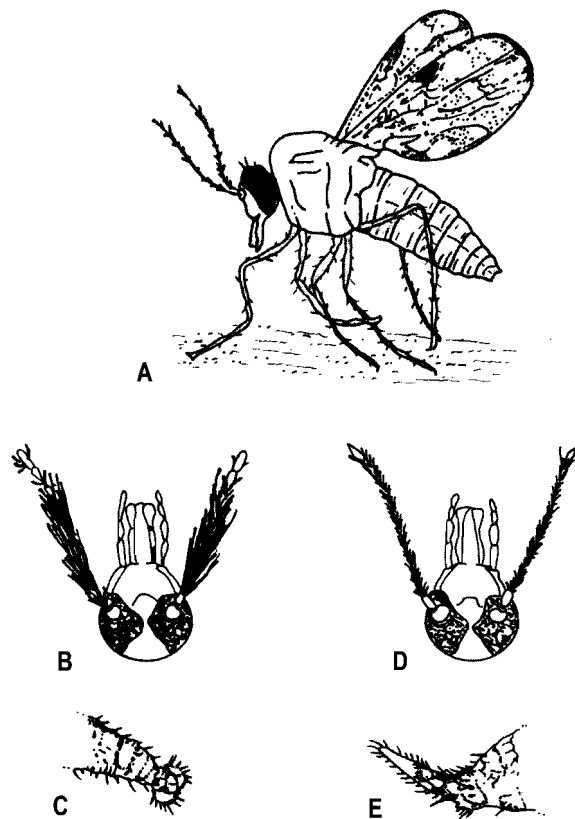



Fig. 45.1 — Culicoides *ou mosquito-pólvora: A) fêmea, mostrando o aspecto geral do corpo e das asas; b) cabeça de macho apresentando as antenas com pêlos e os três últimos segmentos mais longos; C) detalhe do abdome do macho; D) cabeça da fêmea apresentando as antenas pouco pilosas e com o último segmento longo; E) detalhe do abdome da fêmea.*

A picada de *Culicoides*, assim como de insetos de outros gêneros, é muito dolorosa, e pode provocar reações cutâneas graves, semelhantes a eczema. Na Polinésia Francesa, foram observados numerosos casos de infecção cutânea generalizada e linfadenopatia, em conseqüência das picadas de maruins do gênero *Leptoconops*. Animais domésticos, especialmente bezerros e cavalos, podem sofrer muito com as picadas muito numerosas; elas podem levar os bezerros a óbito.

A possível entrada ou dispersão de vírus perigosos, como o da doença de bovinos e ovinos, chamada de *blue tongue*, em nosso país, aumenta a importância do estudo e controle destes insetos. Esta virose ocorre no Brasil, mas nada se sabe sobre seus vetores; nos Estados Unidos, é transmitida por maruins do complexo de espécies *C. variipennis* e outras espécies.

BIOLOGIA

Somente as fêmeas são hematófagas, e ambos os sexos alimentam-se de substâncias açucaradas diversas, provenientes de flores, e possivelmente de frutos maduros e secreções de pulgões etc. O horário de picada é variável de acordo com a espécie e com o clima, sendo mais comum ao anoitecer e em épocas mais quentes e úmidas do ano. Costumam picar mais ativamente quando está ameaçando chuva e na lua cheia. A atividade hematofágica é mais comum fora dos domicílios, mas podem também invadi-los. Espécie de Leptoconops, em períodos chuvosos, costumam invadir domicílios, atacando os habitantes vorazmente, em diversos Estados do Brasil: Minas Gerais, Goiás, Bahia, São Paulo.

As fêmeas, após a cópula, exercem a hematofagia sobre mamíferos ou aves. Dois a três dias após, efetuam postura; cada fêmea pode fazer sete oviposições, cada uma com 30 a 120 ovos. Podem viver até 40 dias, pondo um total de 700 a 800 ovos. A postura é feita sempre em locais muito úmidos e ricos em matéria orgânica, tais como: lama, cacau e bananeira em decomposição, solo com estrume, areia, mangue, ocos de árvores, bromélias. O período de incubação é de dois a sete dias, dependendo da temperatura ambiente. A larva é muito ativa e se alimenta de plâncton; as de algumas espécies podem ser predadoras, até de larvas de culicídeos muito maiores. A larva sofre três mudas em três semanas. As larvas de quarto instar mudam então para pupas, deslocando-se para ambientes menos úmidos ou, no caso de estarem em água, para a sua superfície.

As pupas possuem dois sifões respiratórios evidentes. Cerca de três dias depois, emergem os adultos, que após endurecerem a cutícula por cerca de uma hora voam para a cópula e a hematofagia. Não têm capacidade muito grande de vôo mas, por seu tamanho muito pequeno, podem ser transportadas pelo vento para grandes distâncias.

CONTROLE

Apesar de os maruins serem bastante sensíveis aos inseticidas, é muito difícil, por seus hábitos, atingi-los. Os adultos raramente entram em contato com paredes e outras superfícies que podem ser tratadas com inseticidas. Os criadouros são amplos, de fauna complexa e pouco conhecidos, o que torna inviável seu tratamento com inseticidas, devido à poluição e ao custo. Nas épocas e horários nos em que eles estão mais ativos, é possível aplicar inseticidas em nebulização, de modo a evitar ataques muito intensos à população. Para *C. paraensis*, por exemplo, o horário da tarde seria o mais conveniente. É preciso um estudo prévio em cada área, para identificar as espécies mais irritantes e a sua biologia, com especial realce para as épocas, os locais e horários de maior atividade de hematofagia no homem e em animais de interesse econômico. Pode-se usar Malathion nos criadouros que restarem após a modificação (ver a seguir), e piretróides para a nebulização.

A aplicação em janelas e portas de telas que sejam fechadas a ponto de impedir a entrada dos maruins prejudicaria a circulação de ar. Telas comuns, impregnadas periodicamente com inseticidas, impedem a sua entrada nos domicílios. Os repelentes em pele e roupas podem ser úteis, mas sua utilização é pouco viável, devido ao custo, à eliminação pelo suor e à possível irritação de pele e mucosas.

Após definir os criadouros das espécies economicamente importantes, pode-se modificá-los por meio de aterros, drenagens ou alagamentos súbitos, para matar as formas imaturas. Estas modificações precisam ser feitas com muito cuidado. Por exemplo, na Jamaica, o aterro de grande área de mangue com areia de praia, para controlar maruins de uma

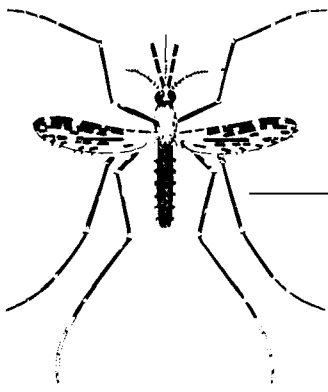
espécie, fez proliferar outra, ainda mais irritante que aquela. O problema só foi solucionado pela cobertura do terreno com grama, plantada pelo menos 1 metro acima do nível da água.

Como os turistas são muito mais exigentes que pessoas em outras atividades, os maruins, assim como os borrachudos, devem ser levados em conta no planejamento de novos empreendimentos turísticos, para evitar prejuízos posteriores. O enterramento freqüente de frutos de cacau e de talos de bananeira é útil para o controle de *C. paraensis*.

Em espécies que também se alimentam em animais domésticos, pode-se tentar a aplicação de ivermectina ou inseticidas de uso tópico, mas já foi relatada resistência a piretróides utilizados em brincos colocados nos animais.

Nota: os dípteros da família Chironomidae são filogeneticamente próximos dos maruins; são parecidos com os culicídeos, mas não são hematófagos. Há numerosas espécies, cujas formas imaturas vivem principalmente em coleções de água de vários tipos. Em alguns casos, os adultos podem emergir em números muito grandes, podendo causar incômodo e reações alérgicas; a hemoglobina que certas larvas contêm costuma ser importante para causar alergia. Em algumas regiões do Sudão, suas formas imaturas, muito numerosas, têm sido usadas como alimento, não só de peixes, mas de humanos também.

Tabanomorpha

46

David Pereira Neves

INTRODUÇÃO

Conforme mostrado no Capítulo 41, a classificação dos dípteros em geral e das moscas em particular foi bastante modificada. Assim, entre os Brachycera estão incluídas todas as moscas, isto é, dípteros com antenas apresentando três segmentos (*Brachycera* significa "antena curta": *brachy* = curta; *cera* = antena), podendo se dividir em duas infra-ordens: Tabanomorpha e Muscomorpha. Em Tabanomorpha, o terceiro segmento da antena é "anelado" ou em forma de "estilete" (= estilo); em Muscomorpha, na base do terceiro segmento antenal, encontra-se um "arista" (Fig. 41.1).

Neste capítulo estudaremos as moscas tabanomorfas mais importantes para nós, devendo ser destacadas as da família Tabanidae ou "mutucas".

ASILIDAE

São moscas médias a grandes, muito comuns em nosso meio. São importantes, pois, sendo predadoras vorazes, desempenham um papel especial no equilíbrio biológico.

STRATIOMYIDAE

É uma família interessante, pois nela encontramos moscas quase sempre escuras, mas algumas com belas cores metálicas. Apresenta uma espécie denominada *Hermetia illucens*, com ampla distribuição geográfica (Américas, Austrália), muito comum entre nós, responsável por numerosos casos de miíase intestinal humana. Essa mosca é grande, escura, algo semelhante a uma vespa, possuindo duas áreas claras, transparentes na base do abdome. É vista sobre montes de lixo e cadáveres em decomposição, bem como dentro de casa. A larva se desenvolve em frutos apodrecidos, cadáveres etc. e, nos casos de miíase intestinal humana, há relato dos pacientes terem ingerido frutas estragadas. As larvas são grandes, achatadas dorsoventralmente, escuras e, ao se desenvolverem no intestino, provocam dor e diarréia. As larvas podem ser eliminadas espontaneamente ou após medicação com laxativo ou qualquer anti-helmíntico.

RHAGIONIDAE

Moscas médias a grandes, com algumas espécies hematófagas; não existem em nosso meio, mas são importantes na América do Norte, Europa e Austrália.

TABANIDAE

É a família mais importante desta infra-ordem e por isto será estudada com mais detalhe neste capítulo. São moscas de pequenas a grandes, com distribuição geográfica mundial e essencialmente hematófagas. A importância das Tabanidae (também denominadas "mutucas") está relacionada com:

- transmissão mecânica da anemia infecciosa dos eqüinos (vírus);
- transmissão mecânica do *Trypanosoma equinum* (protozoário, agente do mal-das-cadeiras, em cavalos);
- veiculação de ovos de *Dermatobia hominis* (berne);
- hematofagia das fêmeas, atacando vorazmente eqüinos, bovinos, cães e, às vezes, humanos;

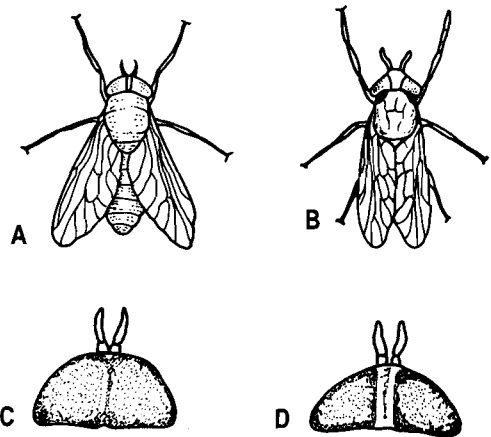



Fig. 46.1 — *Tabanidae ou mutuca: A) aspecto geral de um macho; B) aspecto geral de uma fêmea; C) cabeça de macho (holóptico); D) cabeça de fêmea (dicóptico).*

- hospedeiro intermediário da *Loa loa* na África (gen. *Chrysops*).

Sua picada é bastante dolorosa e a saliva possui ação anticoagulante. Como mudam freqüentemente de ponto de sucção, em cada local abandonado escorre um filete de sangue. Os machos de todas as espécies são fitófagos, alimentando-se de néctar e seiva de plantas. As fêmeas também possuem esse hábito alimentar, mas, para maturação dos ovários, exercem a hematofagia. Uma exceção é a espécie *Scepsis nivalis* (litoral sul do Brasil), que é exclusivamente fitófaga (machos e fêmeas). Como essa é a família mais importante da subordem Brachycera, faremos mais comentários sobre ela.

MORFOLOGIA

Cabeça mais larga que o tórax, semelhante a uma calota. Olhos grandes, dicópticos nas fêmeas e holópticos nos machos. Antenas com três artículos, sendo o último anelado. A tromba é adaptada para picar e sugar, sendo curta em algumas espécies e longa em outras. Tórax apresentando as asas com ou sem manchas, com nervuras dispostas em posições características. Abdome mais largo que o tórax, com sete segmentos. Genitália inconspícua (Figs. 46.1 e 41.1B).

CLASSIFICAÇÃO

A família Tabanidae apresenta mais de 3.000 espécies disseminadas no mundo inteiro. No Brasil, são conhecidas cerca de 961 espécies distribuídas em três subfamílias (com o respectivo número de espécies em cada uma delas). Pongoninae, 107; Chrysopsinae, 22; Tabaninae, 832. Os gêneros mais comuns de cada subfamília são:

Fidena

Moscas grandes; asas escuras (fumê); antenas curtas; aparelho bucal longo.

Chrysops

Moscas pequenas; asas manchadas e antenas relativamente longas; aparelho bucal curto.

Tabanus

Moscas de médias a grandes; asas claras, com pequenas manchas; antenas curtas; aparelho bucal curto.

BIOLOGIA

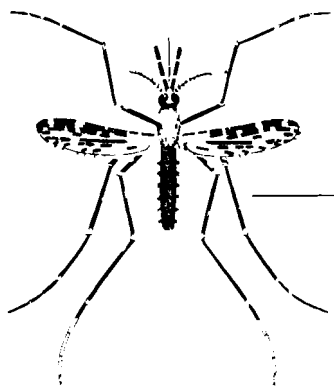
Cada espécie possui um horário e um local preferencial para picar. Assim, algumas espécies picam somente pela manhã, a maioria durante as horas quentes do dia, outras à tarde e poucas ao crepúsculo. Quanto ao local freqüentado, algumas espécies preferem picar animais presentes dentro da mata e outras o fazem a céu aberto. Raramente invadem casas ou estábulos. As fêmeas fazem a oviposição sobre pedras ou folhas de plantas aquáticas (ou capins) existentes em água parada ou lama. Pousam no substrato escolhido e colocam os ovos, aglomerados, no ponto mais próximo da superfície aquática. Três a sete dias depois emergem as larvas, que caminham para a água, permanecendo ligeiramente mergulhadas na lama. As larvas alimentam-se de minhocas e de larvas de outros dípteros e de vegetais, isto é, algumas espécies são predadoras (carnívoras), outras são vegetativas ou onívoras. As larvas apresentam uma cabeça pequena, escura e retrátil munida de um par de fortes mandíbulas (capazes de provocar dor quando picam pés e mãos de plantadores de arroz nos pântanos); o corpo possui três segmentos torácicos e oito abdominais, e o último apresenta um sifão respiratório. O desenvolvimento larvar é lento, demorando de um a três anos, conforme a espécie; quando a larva está madura, ela migra para ambientes mais secos, transformando-se em pupa. Esta fase tem uma duração curta, isto é, uma a duas semanas. Abre-se então uma fenda em Y no cefalotórax da pupa e emerge o adulto. A emergência do adulto ocorre sempre nas mesmas estações do ano, havendo, assim, uma nítida variação estacional das espécies, mas com predominância de espécies e do número de exemplares nos meses quentes e chuvosos. O adulto recém-emergido permanece no solo cerca de uma hora até o enrijecimento de suas asas, quando então voa para um abrigo. Em geral, vivem próximos dos criadouros, abrigando-se em matas, capoeiras e vegetações, mas podem voar a grandes distâncias à procura de um hospedeiro.

Em geral alimentam-se sobre qualquer hospedeiro (exceto aves); por possuírem peças bucais grossas, a picada das "mutucas" é dolorosa, o que provoca reação do hospedeiro, interrompendo a hematofagia; as moscas, ao abandonarem o ponto de secção, deixam um pequeno orifício do qual saem gotículas de sangue. Logo em seguida, as "mutucas" voltam a atacar o hospedeiro para completar o repasto sangüíneo, aumentando a irritação do mamífero. É, portanto, durante a hematofagia que as moscas transmitem agentes etiológicos e perturbam intensamente o hospedeiro.

COMBATE

Não existe ainda um método eficaz para o combate a esses insetos. Em alguns países, tentou-se a limpeza de córregos, aterros ou drenagem de pântanos e aplicação de inseticidas sobre os mesmos. Essas medidas são de efeito reduzido e extremamente caras. Nas localidades e nos meses em que os tabanídeos atacam as pessoas, pode-se aplicar repelentes nas partes descobertas do corpo. Em animais, o uso de inseticidas sistêmicos (Neguvon) provoca a morte das fêmeas que os picaram, reduzindo posteriormente o número desses insetos.

Além desses métodos, nas áreas de alta infestação por estas moscas, nos estados do sul dos Estados Unidos, tem sido feito um controle parcial com auxílio de armadilhas. Os Tabanidae são moscas que enxergam bem e são atraídas pelas cores verde, vermelha, azul e preta; desta forma, são espalhadas pelas áreas infestadas grande número de armadilhas cujas iscas são balões de borracha coloridos: as "mutucas" são atraídas pelos balões ficando aprisionadas nas armadilhas, o que tem controlado sua população durante os meses em que ocorrem as altas infestações.

O emprego de controle biológico tem sido especulado, uma vez que existem numerosos inimigos naturais deste díptero; de todos eles, o mais promissor é o uso de pequenos himenópteros parasitóides do gênero *Telenomus*, que atacam os ovos dos Tabanidae. Esses microimenópteros, sendo criados em laboratório, poderiam danificar grande número de ovos das mutucas. Esse método biológico, relativamente simples, tem sido empregado com sucesso em numerosas pragas agrícolas, mas para os Tabanidae ainda está na fase de estudos e avaliações.

Muscomorpha

David Pereira Neves

INTRODUÇÃO

A infra-ordem Muscomorpha engloba os Diptera considerados superiores, caracterizados por possuírem uma antena trissegmentada, e na base do terceiro segmento encontra-se uma estrutura cerdiforme denominada "arista" (que pode ser nua ou munida de pequenos pêlos). Possuem olhos grandes, separados, nas fêmeas (dicópticos), e geralmente unidos dorsalmente nos machos (holópticos). Os adultos emergem do pupário por uma fenda circular (daí o antigo ciclorrafa). As larvas são cilíndricas (à exceção do gênero *Fannia*, cujas larvas apresentam projeções laterais) com extremidade cefálica (anterior) afilada, munida de dentes e a posterior romba ou truncada, munida de espiráculos respiratórios; o corpo, em geral, possui 12 segmentos, sem pés, e a larva locomove-se por movimentos ondulatórios.

Em decorrência da retomada dos estudos sobre os insetos, incluindo agora pesquisas bioquímicas e filogenéticas, novas classificações estão sendo propostas para substituir as antigas, com base quase que exclusivamente na morfologia. Dessa forma, no Capítulo 41 está apresentada a classificação geral da ordem Diptera e na Tabela 47.1, a seguir, a classificação das moscas adotada neste livro.

Tabela 47.1
Classificação da Subordem Muscomorpha Citando Apenas as Famílias de Interesse Médico-Veterinário

Ordem	*Infra-ordem*	*Seção*	*Subseção*	*Superfamília*	*Família*
Diptera	Muscomorpha	Aschiza (sem sutura frontal)		Syrphoidea	Syrphidae
		Schizophora (com sutura frontal)	Acalyptratae (sem calípteras)	Tephritoidea	Tephritidae
				Carnoidea	Piophilidae
					Chloropidae
				Ephydroidea	Drosophilidae
			Calyptratae (com calípteras)	Hippoboiscoidea	Glossinidae
					Hippoboscidae
					Strebilidae
					Nycteribiidae
				Muscoidea	Anthomyidae
					Muscidae
				Oestroidea	Calliphoridae
					Oestridae
					Sarcophagidae
					Tachinidae

Nota: Nesta nova classificação, a família Oestridae apresenta três subfamílias: Oestrinae, Gasterophilinae e Cuterebrinae, esta com a espécie *Dermatobia hominis* (berne).

Os Diptera Muscomorpha possuem grande importância para nós, quer sob o ponto de vista biológico, quer sob o ponto de vista médico-veterinário. Sob o primeiro ângulo, muitas moscas são extremamente úteis como polinizadoras, como decompositoras de matéria orgânica, como fonte de alimentos para vários animais e como predadoras de larvas de borboletas e besouros (e, por isso, utilizadas em controle biológico — ver família Tachinidae, adiante). Sob o ponto de vista médico-veterinário, sua importância está relacionada com:

- sinantropia. É a capacidade que algumas moscas têm de freqüentar ambiente rural, urbano e silvestre;
- importunação de humanos e animais, não só pela deambulação, mas, especialmente, pela hematofagia, às vezes, intensa e dolorosa;
- agentes de miíases, assunto do próximo capítulo.

São conhecidas 62 famílias na subordem Muscomorpha, com milhares de espécies. As particularidades morfológicas usadas para caracterizar as categorias citadas anteriormente são:

- sutura frontal ou sutura ptilineal é uma linha localizada na cabeça do inseto, com a forma de U invertido, envolvendo a base das antenas; representa a cicatriz deixada pela retração do saco ou ampola ptilineal após a emergência do pupário (Figs. 47.1 e 47.4);
- calíptera ou esquâmula é uma dobra de asa, em sua base, em geral de cor leitosa ou transparente, formada por duas porções: uma alar, outra torácica, recobrindo o balancim.

Em seguida será feito um estudo de cada família apresentada, deixando-se para o capítulo seguinte as que são incriminadas como reais agentes de miíases: Calliphoridae, Sarcophagidae, Cuterebridae, Oestridae e Gasterophilidae. A Tabela 47.1 apresenta a classificação dessa subordem no que diz respeito à Parasitologia Humana.

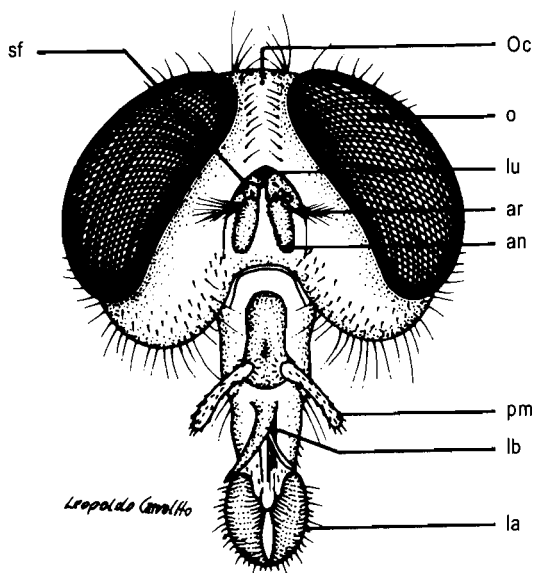



Fig. 47.1 — *Cabeça de um Muscomorpha — Musca domestica; sf = sutura frontal ou sutura ptilineal; oc = ocelos; o = olho composto; lu = lúnula; ar = arista; an = 3º segmento da antena; pm = palpo maxilar; lb = lábio; la = labela (área de sucção alimentar).*

Syrphidae

São moscas médias ou grandes que apresentam duas peculiaridades que as distinguem das demais: possuem na asa uma "nervura espúria" atravessando a nervura "rm" e, em geral, permanecem "paradas no ar, voando".

As Syrphidae se criam em matéria orgânica em decomposição, semiliquefeito (lixo ou lama de chiqueiro) e frutos podres. Os adultos se alimentam de néctar de flores e, às vezes, suor. Uma espécie grande, medindo cerca de 15mm, com reflexos verdes ou azuis, denominada *Ornidia obesa*, é popularmente confundida com a mosca varejeira.

Em geral, os sirfídeos são úteis na polinização das flores e na degração da matéria orgânica. Uma espécie, a *Eristalis tenax*, que se cria em grandes quantidades em lama de chiqueiros, estábulos etc., pode, raramente, causar miíase intestinal no homem. As larvas são típicas, pois possuem os espiráculos na extremidade de um longo tubo respiratório, retrátil.

Tephritidae

Moscas das frutas: algumas são conhecidas como "bicho de goiaba" (gênero *Anastrepha*). A mosca-do-mediterrâneo, espécie cosmopolita que ataca muitas frutas, é a *Ceratitis capitata*. Acidentalmente, podem causar miíase intestinal quando larvas forem ingeridas com as frutas.

Piophilidae

São moscas escuras, com menos de 5mm de comprimento. As larvas vivem de matéria orgânica em decomposição, mas algumas alimentam-se de queijo e carne curada (salame, presunto etc.) A espécie *Piophila casei* é uma conhecida praga de queijos e carnes. Pode ser ingerida acidentalmente, causando miíase intestinal.

Chloropidae

Moscas diminutas, medindo cerca de 1 a 2mm, apresentando como característica um grande e nítido triângulo ocelar, de cor escura afastando os olhos. Nesta família existe um gênero unicamente encontrado nas Américas — *Hippelates*, denominado popularmente "lambe-olhos". A importância desta mosca é relacionada com seus hábitos alimentares (lambedor) e mudanças constantes de hospedeiros, tornando-se um sério disseminador de bactérias, vírus etc. Sendo insistente, pousa e alimenta-se constantemente nas feridas, cantos dos olhos, órgãos genitais de animais, secreções sudoríparas etc. à procura de dieta protéica para desenvolvimento ovariano. Com este hábito, além de importunar infernalmente o hospedeiro (principalmente junto de gramados e pastos) veicula agentes etiológicos diversos. Entre nós, é considerada como um dos vetores de tracoma, conjuntivites, mamites e úlceras cutâneas (Fig. 47.2).

As larvas se criam em vegetais em decomposição (húmus), principalmente em restos de gramados e pastos; os ovos eclodem em dois dias e as larvas transformam-se em pupas em cerca de 10 a 12 dias; a eclosão das pupas ocorre cerca de cinco a seis dias após; em geral, cada fêmea é capaz de botar 50 a 100 ovos. Os adultos voam muito, chegando até 1,5km de distância, mas, em geral, atacam homens e

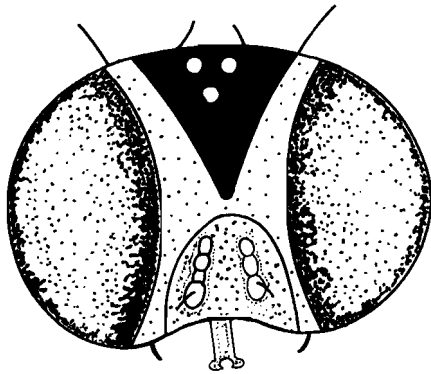



Fig. 47.2 — *Cabeça de Chloropidae — notar o típico e grande triângulo ocelar escuro e quitinoso.*

animais próximos de seus criadouros. O controle de *Hippelates* não é fácil, mas, em algumas situações de alta prevalência, Mulla *et al.,* 1974, recomendam:

- colocar armadilhas especiais, com iscas feitas à base de ovo fermentado;
- uso de inimigos naturais, especialmente o microimenoptera *Spalangia drosophilae*;
- aração de pastos ou mesmo uso de inseticidas em gramados restritos.

MUSCIDAE

Muscidae: nesta família encontramos dípteros de tamanho médio, em geral de cor escura, com pequenos ornamentos no mesonoto e abdome, possuindo calípteras desenvolvidas, hipopleura sem cerdas, apresentando peças bucais lambedouras ou picadoras, sendo machos e fêmeas dicópticos, porém as fêmeas apresentam maior afastamento entre os olhos. Esta família é subdividida em duas subfamílias, conforme o aspecto do aparelho bucal (Fig. 47.3).

Muscinae: moscas com aparelho bucal lambedor; apresenta numerosas espécies, como *Muscina stabulans* e *Musca domestica* por ser a mais importante, será estudada em seguida.

Stomoxydinae: moscas com aparelho bucal picador-sugador; nela encontramos as seguintes espécies importantes: *Stomoxys calcitrans, Neivamyia lutzi, Haematobia irritans* e *Glossina palpalis.*

MUSCA DOMESTICA

O gênero *Musca* possui cerca de 26 espécies, das quais, sob o ponto de vista médico, as espécies mais importantes são: *Musca domestica* Lineu, 1758 (cosmopolita), *M. sorbens Wiedemann,* 1830 (região oriental e etiópica) e *M. automnalis* De Geer, 1776 (EUA e região oriental). As numerosas outras espécies têm hábitos silvestres. A *M. domestica* possui distribuição geográfica mundial, com alto índice de sinantropia e endofilia, ou seja, é um freqüentador constante de residências, quer em ambientes urbanos, quer em rurais. Invade também em grandes quantidades chiqueiros, galinheiros, currais etc. Aliás, o número desta espécie é muito dependente das condições sanitárias vigentes, ocorrendo milhares delas quando há deficiência no serviço de coleta de lixo urbano ou tratamento do esterco dos animais.

A *M. domestica* mede cerca de 6 a 8mm, tendo cor geral acinzentada com quatro faixas longitudinais negras no mesonoto; abdome com reflexos amarelados e uma faixa mediana longitudinal dorsal, também negra. Probóscida robusta, flexível, do tipo lambedor; arista plumosa, com cerdas longas dorsais e ventrais (Fig. 47.3).

BIOLOGIA

Como todo Diptera, a *M. domestica* é holometábola. Os ovos são brancos, alongados, medindo cerca de menos de 1mm. São colocados em massas de 75 a 170 ovos de cada vez, num total de 500 a 800, depositados em qualquer matéria orgânica fermentável, como lixo, fezes etc., cuja fermentação produz uma elevação da temperatura do substrato. No caso da matéria orgânica ter completado a fermentação, ela torna-se imprópria como criadouro, pois há o resfriamento do material, diminuição do cheiro atrativo (amônia, especialmente) e da população de bactérias. As fêmeas localizam os criadouros através de órgãos olfativos existentes nas antenas e distendem o ovipositor de tal forma que os ovos são colocados nas porções úmidas e sombreadas (frestas) do substrato. Em 24 horas, os ovos eclodem (à temperatura de 25°C a incubação é apenas 8-12 horas) e liberam as larvas; essas passam por três estágios, que, em geral, dura cinco a oito dias.

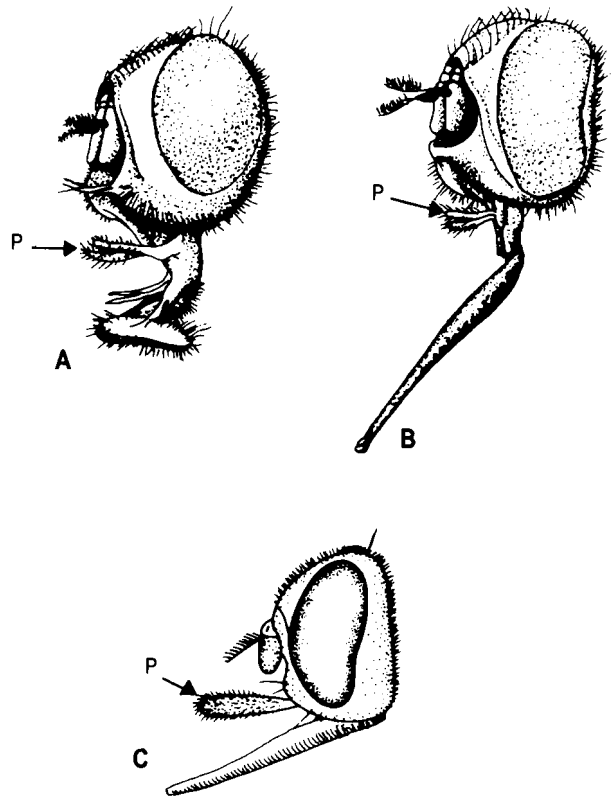



Fig. 47.3 — *Cabeças de moscas (Muscidae): A)* Musca domestica — *lambedora; B)* Stomoxys calcitrans — *hematófaga (notar palpos pequenos e arista pectinada); C)* Haematobia irritans — *hematófaga (notar palpos [p] grandes e arista pectinada).*

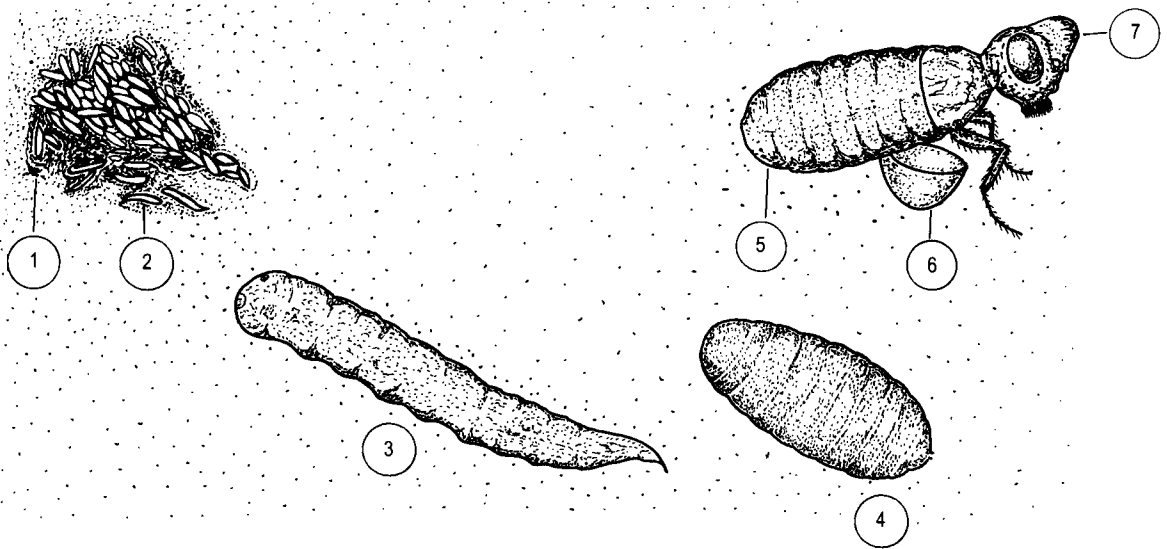



Fig. 47.4 — *Fases de desenvolvimento de um Muscomorpha* — Musca domestica: *1) ovos; 2) larvas de 1º estádio; 3) larva de 3º estádio; 4) pupa; 5) adulto emergindo do pupário; 6) calota do pupário deslocada; 7) ampola ptilineal ou frontal distendida pela hemolinfa para deslocar a calota do pupário (adaptado de Greenberg, 1965).*

Durante o inverno, o desenvolvimento larvar pode prolongar-se por várias semanas. O primeiro estágio mede cerca de 2mm de comprimento e o terceiro de 10 a 14mm. As larvas são claras e movimentam-se ativamente. Alimentam-se de substâncias solubilizadas e bactérias. Aliás, a riqueza de bactérias nos criadouros possibilita um melhor desenvolvimento da *M. domestica*.

Quando estão prestes a puparem, deslocam-se para ambiente mais secos (partes mais altas do esterco ou penetram debaixo de folhas, capim, terra fofa etc.). Permanecem imóveis então, iniciando o processo de pupação. Tomam a forma de um pequeno barril de cor clara e, pela quitinização progressiva, cerca de algumas horas após já estão de cor castanha-escura. A fase de pupa dura cerca de quatro a seis dias no verão e no inverno prolonga-se por várias semanas. As moscas emergem do pupário por uma fenda circular, isto é, com auxílio da "ampola ptilineal" levantam a extremidade anterior (calota) do pupário e deslocam-se para fora, ainda com as patas moles dobradas. Com espaço de poucos minutos, as patas enrijecem e as asas desdobram-se pela insuflação de ar nas nervuras alares; durante este período, há retração da ampola ptilineal, ficando apenas sua cicatriz em forma de U invertido, no ponto de inserção das antenas. Os adultos vivem cerca de 30 dias.

As moscas adultas voam muito (cerca 1.000 a 3.000m em 24 horas), sendo atraídas por diversos odores. Alimentam-se de uma grande variedade de substâncias animais e vegetais, principalmente os açucarados. Antes de ingerir o alimento depositam uma gota de saliva sobre o mesmo para amolecê-lo e, em seguida, o absorvem. Alimentam-se constantemente e defecam a intervalos freqüentes, às vezes, de cinco minutos. A regurgitação de alimentos e a deposição de fezes deixam marcas características em paredes, tabelas, fios etc.

IMPORTÂNCIA

Os mecanismos pelos quais a *M. domestica* (e as demais moscas sinantrópicas) veiculam patógenos são os seguintes: a) pela regurgitação alimentar (alimenta-se em fezes, feridas ou animais mortos e, depois, voando à distância, deposita a saliva contaminada sobre o alimento humano); b) pela veiculação mecânica de patógenos aderidos às patas e cerdas do corpo. Através de dejetos da mosca, dificilmente ocorre infecção humana, pois apesar de suas fezes pos-

Tabela 47.2
Duração das Fases de Desenvolvimento da *M. domestica* conforme Variação da Temperatura

Estágio	*Temperatura* 35°C	30°C	25°C	20°C	16°C	12°C
Ovo incubação	6h	8h	12h	24h	40h	Não ocorre
Larva	4 dias	5 dias	6 dias	9 dias	19 dias	Não ocorre
Pupa	4 dias	5 dias	7 dias	11 dias	19 dias	Não ocorre

suírem patógenos, as moscas usualmente defecam em paredes, tetos, fios etc. Além disso, a *M. domestica* pode exercer o papel de hospedeiro intermediário de alguns helmintos de importância veterinária (*Habronema, Raillietina*).

Na Tabela 47.3 citamos algumas moscas sinantrópicas e a grande diversidade de patógenos veiculados:

Stomoxys calcitrans

O gênero *Stomoxys* apresenta 17 espécies, e a única que ocorre nas Américas é a *S. calcitrans* Lineu, 1758. Além do Novo Mundo, a *S. calcitrans* é encontrada nas mais diferentes regiões do globo e, em nosso meio, depois da *M. domestica* é a espécie mais importante da família Muscidae. A *S. calcitrans* é popularmente conhecida como "mosca dos estábulos" (Fig. 47.3).

Esta espécie se assemelha muito à *M. domestica*, dela diferindo pelos seguintes caracteres:

- possui a probóscida rígida, adaptada para a hematofagia (machos e fêmeas);
- arista pectinada, isto é, apenas com cerdas dorsais;
- abdome com três manchas escuras, dorsais;
- raramente invade os domicílios, sendo vista freqüentemente pousada nas paredes dos estábulos, moirões e fios de cerda com o abdome apoiado na superfície e a probóscida afastada da mesma, numa posição inclinada típica.

BIOLOGIA

A biologia da *S. calcitrans* é muito semelhante à da *M. domestica*, dela diferindo pelos seguintes aspectos:

- alimentação dos adultos: exclusivamente hematófagos, ambos os sexos;
- tem como criadouros preferenciais fezes de eqüino ou de bovino quando misturados com palha de arroz e urina e "cama" de galinheiro de granjas, umedecida; cria-se com freqüência no campo em palhadas de arroz, café, soja, feijão e restos de silagem para alimentação de gado. (A *M. domestica* algumas vezes também utiliza esse criadouro.)

As fêmeas colocam cerca de 25 a 50 ovos de cada vez num total de 800 por fêmea. A incubação em geral dura de um a quatro dias, no verão; com 11 a 20 dias, as larvas de terceiro estágio transformam-se em pupas; essas medem cerca de 5-6mm de comprimento e o período pupal é de seis a 20 dias. Nos meses de inverno os períodos vitais são bem mais alongados. Nove dias após a emergência, as fêmeas iniciam a oviposição. A longevidade dos adultos varia entre 20 e 60 dias. Nos países de clima temperado, as larvas e pupas hibernam durante o inverno. A hematofagia é feita principalmente de manhã e à tarde e dura de três a quatro minutos, mas a mosca muda de lugar constantemente para completar o repasto. Voa bastante (mais de 1km), mas prefere permanecer próxima dos criadouros.

IMPORTÂNCIA

A *S. calcitrans* é hospedeira intermediária de alguns helmintos de animais domésticos (*Setaria, Habronema*), transmite mecanicamente o *Trypanosoma evansi* (agente da "surra", que é uma doença que ocorre em eqüinos, camelos e cães na Ásia, África e América do Sul), o *Bacillus anthracis* etc., mas é sua hematofagia que realmente é grave. A introdução da probóscida da *Stomoxys* na pele é bastante dolorosa e, após sua retirada, deixa um pequeno orifício, do qual emerge uma gotícula de sangue. Durante os meses quentes e chuvosos (novembro a março), ocorrem ataques de milhares destas moscas picando animais, como bovinos, eqüinos, suínos, cães e homem. O traumatismo provocado pelas picadas sucessivas e próximas causa feridas enormes nas pernas, no corpo e nas orelhas dos animais. Além disso, incomodados pelas picadas, os animais deixam de comer, emagrecendo, diminuindo a lactação e os mais jovens chegam a morrer, com grande prejuízo para os fazendeiros. Em áreas próximas de granjas avícolas, nos últimos anos, têm surgido "nuvens" dessa mosca atacando homens e animais da região durante os meses chuvosos e quentes (novembro a março), causando grande alarme entre os criadores. Em muitas regiões costeiras do país constitui praga, picando banhistas. Nessas áreas, costuma criar-se nos acúmulos orgânicos existentes nas praias e formados por algas e vegetais em decomposição.

Haematobia irritans

É uma mosca da família Muscidae bastante semelhante à *S. calcitrans*, muito comum na Europa, Ásia, África, Estados Unidos e América Central, sendo uma séria praga na criação de gado bovino. Os adultos são hematófagos e ectoparasitos permanentes do gado, atacando os animais vorazmente. A hematofagia é exercida tanto pelos machos como pelas fêmeas, demorando 10 a 20 minutos para completar o repasto. Pode sugar mais de trinta vezes em 24 horas (noite e dia). Em regiões de alta infestação, costuma-se encontrar até 4.000 moscas alimentando-se simultaneamente sobre um só animal, disseminadas por todo o corpo, e não

Tabela 47.3
Moscas Sinantrópicas e Transmissão de Patógenos

Moscas	*Patógenos*
Musca domestica	64 *espécies de vírus (poliomelite, gastroenterite etc.);*
Chrysomya albiceps	112 espécies de bactérias; 29 espécies de fungos;
Chrysomya megacephala	60 *espécies de protozoários;* 50 *espécies de helmintos.*
Chrysomya putoria	
Sarcophagidae	

(Ver Capítulo 58 — Exame de Vetores, item 6 — Moscas)

apenas na base dos chifres. Outra espécie semelhante — *H. irritans exigua* — exerce a hematofagia em búfalos e se cria nas fezes desses animais. Ainda não foi encontrada em nosso país.

A *H. irritans* foi introduzida no Brasil em 1978, em Roraima. Atualmente, está disseminada por todos os Estados brasileiros, e também no Uruguai, Paraguai e na Argentina. É uma mosca muito semelhante à *S. calcitrans*, dela diferindo por ser menor e apresentar os palpos do tamanho da probóscida (Fig. 47.3).

Ciclo biológico: a *H. irritans* vive em torno de 30 dias, acompanhando o gado, pousadas nos animais e ausentando-se dos mesmos quase que exclusivamente para ovipor nas fezes recentes depositadas e disseminadas pelo pasto. Ovipõe exclusivamente sobre fezes frescas de bovinos. Cada fêmea coloca de 4 a 24 ovos por postura, num total de 400 por mês. O período de incubação é de 24 horas sob a temperatura de 24-26°C e umidade de 100%; as três fases larvais se desenvolvem em quatro a oito dias e o período de pupa é de seis a oito dias. A dispersão dessa mosca é principalmente passiva, isto é, pousada sobre os animais. Entretanto, quando a densidade populacional é muito alta e a temperatura ambiente está acima de 30°C, pode voar até 10km.

Controle: em vista de seu criadouro serem fezes frescas de bovinos, o controle dessa mosca é bastante difícil. Inseticidas sistêmicos, aplicados sobre os bovinos de todas as fazendas de uma região, conseguem minimizar o número de moscas. No Triângulo Mineiro, um trabalho realizado com esta técnica conseguiu controlar essa mosca numa área enorme e impedir sua dispersão. O uso do *Bacillus thuringiensis* no pasto tem dado resultados parcialmente bons. Nos EUA e na Austrália e, recentemente, no Brasil, tem sido estimulado o emprego de porcos e de besouros coprófagos que, ao revolverem as fezes tornam as mesmas mais secas e impróprias para o desenvolvimento das larvas. Atualmente estão sendo iniciadas as pesquisas para se usar o fungo *Empusa muscae*; após cultivado em massa, seus esporos seriam aspergidos nos pastos, atingindo as larvas presentes nas fezes frescas dos bovinos. Trabalhos feitos em Mato Grosso detectaram os primeiros parasitóides — microimenópteros — controladores naturais dessa mosca, os quais poderão futuramente ser utilizados no controle biológico dessa espécie (ver Controle).

Glossina

O gênero *Glossina (Glossinidae)* é exclusivo da África, ao sul do deserto de Saara, sendo popularmente conhecido como tsé-tsé. Atualmente são descritas 22 espécies de *Glossina*, sendo talvez todas elas capazes de transmitir tripanossomas entre diferentes hospedeiros. As espécies mais importantes na transmissão da doença do sono (*Trypanosoma gambiense, T. rhodesiense*) são: *G. palpalis, G. morsitans* e *G. pallidipes*.

As glossinas são moscas de hábitos hematofágicos diurnos (ambos os sexos). As fêmeas não são ovíparas e sim larvíparas, pois as larvas se desenvolvem numa estrutura semelhante ao útero e, quando estão prestes a se transformar em pupas, são eliminadas para o exterior. Cada fêmea parece que produz de 8 a 20 larvas em toda sua vida, que é de cerca de 45 dias. A fase de pupa dura cerca de duas a quatro semanas.

Tachinidae

A família Tachinidae possui distribuição cosmopolita, sendo a que apresenta maior número de espécies entre os Muscomorpha; somente no Novo Mundo são assinaladas cerca de 2.864 espécies em 944 gêneros. A importância desta família está relacionada com seus hábitos parasitários, pois as fêmeas fazem a postura sobre larvas de diversos outros insetos (Lepidoptera, Coleoptera etc.), o que a torna de considerável interesse no equilíbrio natural ou no controle biológico.

Os Tachinidae são moscas que variam desde 2mm até mais de 20mm de tamanho, e são vistas visitando flores e secreções vegetais. São caracteristicamente recobertas de fortes cerdas mesonotais e abdominais e com o pós-escutelo muito desenvolvido. Entre nós, uma espécie amazônica (*Metagonistylum minense*) está sendo criada em laboratório e liberada nas plantações de cana para controlar a broca provocada pela *Diatraea saccharalis* (Lepidoptera). Em São Paulo, no município de Araras, na Usina São João, o controle desta praga é feito produzindo-se 40.000 moscas mensalmente e soltando-as nos canaviais, em pontos estratégicos.

Hippoboscidae

Esta família (com espécies ectoparasitos de pombas e carneiros), Nycteribiidae e Streblidae (ectoparasitos de morcegos) e Braulidae (parasitos de colméias) pertenciam à seção Pupipara. Atualmente essa seção desapareceu e esses dípteros estão agora incluídos na seção Calyptratae, superfamília Hippoboscoidea, como as demais famílias citadas no Tabela 47.1. As espécies dessas famílias não fazem postura de ovos: esses permanecem dentro de uma estrutura semelhante ao útero, onde as larvas eclodem e se desenvolvem à custa de glândulas acessórias; quando estão prestes a se pupar, são eliminadas para o exterior, onde ocorre a pupação.

A família Hippoboscidae apresenta duas espécies de interesse:

Pseudolynchia canariensis: moscas aladas, ectoparasitos habituais de pombos. Raramente são capazes de picar o homem e a picada é dolorosa. São responsáveis pela transmissão do *Haemoproteus columbae*, hematozoário muito comum entre nossos pombos. Nos casos de alta infestação, as moscas provocam anemia e mesmo morte de filhotes.

Melophagus ovinus: moscas ápteras, ectoparasitos habituais de carneiros. Raramente picam o homem. A infestação maciça desta mosca danifica o couro e a lã dos carneiros. Essa espécie é transmissora do *Trypanosoma melophagium*, encontrado em carneiros em diversas partes do mundo.

CONTROLE

O controle dos Muscomorpha não é fácil de ser feito, muitas vezes exigindo medidas diferentes para cada espécie. Em geral, só se utilizam medidas de controle quando a po-

pulação daqueles Diptera alcança um número alto, capaz de provocar distúrbios ou transmitir doenças. Para se avaliar a eficácia das medidas de controle usadas, muitas vezes é necessário fazer-se uma estimativa da população existente. Essa estimativa pode ser realizada com bastante segurança e eficiência fazendo-se coletas semanais, de adultos e larvas, com armadilhas e iscas apropriadas, durante um ano consecutivo. A estimativa assim feita nos dá uma informação do número, dos tipos e da localização dos criadouros, bem como a variação estacional das larvas e adultos, com indicação das épocas mais adequadas para se fazer uso das medidas de controle. A curto prazo e com informações menos precisas, pode-se avaliar a população das moscas, observando-se locais de pouso dos adultos, número de formas larvares nos criadouros ou captura de adultos com armadilhas próprias apenas alguns dias antes de se utilizar as medidas de controle.

Em geral, pode-se afirmar que o maior número de moscas sinantrópicas é dependente da menor qualidade dos serviços sanitários. Ou seja, a deficiência nos serviços de coleta e depósito de lixo, o manejo inadequado do esterco de animais, o acúmulo de animais mortos ou vísceras provenientes de matadouros favorecem a multiplicação intensa das moscas.

Portanto, as medidas adequadas para o controle seriam:

- realizar um correto sistema de coleta e tratamento do lixo urbano, transformando-o em adubo agrícola;
- recolher o esterco de animais (galinhas, bovinos, suínos) em esterqueiras adequadas ou espalhar as fezes de animais em camadas delgadas sobre o solo, permitindo a insolação direta e assim matando os ovos e as larvas. Outro sistema de controle muito útil para se tratar fezes de animais e controlar dípteros ciclorrafos (além de helmintos e protozoários) é o uso de esterqueiras apropriadas para a produção de gás. Apesar de o sistema de produção de biogás já ser antigo e largamente usado em vários países, agora é que está sendo incentivado entre nós. É um processo relativamente simples, que consiste na fermentação anaeróbica de desejos animais, tendo como produto um esterco de alta qualidade e o gás metano, muito útil para aquecimento e iluminação;
- uso de processo biotérmico: consiste em formar montes de esterco ao ar livre pelo acúmulo do esterco de um só dia ou de até três dias, dependendo do número de animais; compactá-los e deixar expostos por três a quatro dias para que as moscas aí oviponham; findo esse tempo, cobrir bem com uma folha (lona) de plástico preta para aumentar a fermentação e o calor (processo biotérmico); deixar coberto por cerca de dez dias, quando os ovos e as larvas já estarão mortos e o esterco não funciona mais como criadouro. Com algumas poucas lonas de plástico, é possível fazer um rodízio permanente nos montes formados. Esse processo é barato, eficiente e produz um adubo de ótima qualidade.
- em certas criações de caprinos, ovinos, suínos e galinhas poedeiras, o uso do marreco tem se mostrado como uma solução simples, viável e espetacular. Os marrecos revolvem o esterco permanentemente à procura de larvas, eliminando praticamente todos eles, sem trazer nenhum inconveniente para os demais animais criados nos cercados ou nas gaiolas.

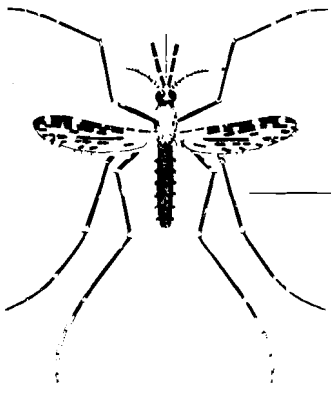
Ainda outra medida aplicável com cautela e nem sempre eficiente é o emprego de inseticidas (fosforados, clorados ou piretróides) nos criadouros ou nos locais freqüentados pelos adultos. Em geral, o uso de inseticidas é caro, as moscas rapidamente desenvolvem resistência e, ao ser utilizado nos criadouros, elimina grande número de inimigos naturais. O uso de inseticidas teria uma indicação formal no caso de surtos violentos de moscas ou ainda no caso de granjas avícolas com grande produção de esterco, difícil de ser tratado por outro sistema e capaz de produzir grande quantidade de moscas, principalmente nos meses quentes e chuvosos. Nestes casos, o inseticida seria aplicado nas "camas" dos galinheiros (ainda dentro dos galpões) logo após a retirada das aves. Dois dias após, o esterco seria removido e empilhado para fermentação, já que pela ação inseticida não serviria como criadouro. A aplicação de inseticidas em barbante é um recurso bastante eficaz e muito útil para granjas, estábulos e mesmo domicílios humanos. Como as moscas gostam de pousar em fios, deve-se proceder assim: preparar uma solução de inseticida líquido (Lanate, por exemplo), e açúcar; embeber barbantes e distendê-los próximos dos tetos; as moscas que aí pousarem, morrerão. Substituir o barbante (ou reembebê-lo) a cada 10-15 dias ou quando o inseticida perder o efeito.

Essas medidas citadas, costumam funcionar quando utilizadas simultaneamente ou integradas. Assim sendo, as moscas serão atacadas por processos químicos (inseticidas) e por processos biológicos que interferem na quebra do ciclo.

Em países do Primeiro Mundo, em que a *M. domestica* e a *S. calcitrans* têm provocado sérios danos à saúde e à economia urbana ou rural, está sendo usado com relativo sucesso o chamado "controle biológico". Este consiste no uso de algum parasitóide ou patógeno capaz de matar as pupas ou os adultos em seu ambiente natural. O controle biológico, para ser eficiente, requer um estudo detalhado da biologia da mosca naquele ambiente e ser utilizado juntamente (integrado) com outra técnica de controle. Até o momento, os agentes mais utilizados no controle biológico daquelas moscas são: a) parasitóides — os microimenópteros *Spalangia endius, S. nigroaenea* e *Muscidifurax raptor*. Esses parasitóides atacam pupas recém-formadas das moscas de tal forma que das pupas atacadas não nascerão moscas (mas sim parasitóides que atacarão outras pupas...); b) fungos — *Empusa muscae*, cujos esporos atingem formas adultas e as matam; vários tipos de predadores de formas imaturas (ovos, larvas) tais como ácaros — *Macrocheles muscadomestica, Fusaropoda vegetans*; c) coleópteros das famílias Dermestidae, Histeridae e Staphylinidae, cujos adultos ou larvas predam ovos. Foi descrito recentemente que as larvas do pequeno coleóptero da família Tenebrionidae, *Alphitobius piceus*, são ótimas predadoras de ovos e larvas de *Musca domestica* encontradas em acúmulos de desejos de galinhas poedeiras criadas em gaiolas. Essa observação permitiu que vários granjeiros hoje façam o controle da mosca em seus aviários usando unicamente o *A. piceus*. Como esse besouro permanece apenas no acúmulo de dejetos ou chega até o depósito de ração para alimentar-se de fungos (as larvas são predadoras e os adultos são micetófilos), não sobe até as gaiolas das aves. Dessa forma, não oferece o risco de veicular patógenos para as galinhas. Já outra espécie de Tenebrionidae — *Alphitobius diaperinus* — apre-

senta hábitos diversos e pode exercer o papel de hospedeiro intermediário de alguns Cestoda de aves, o que impede sua propagação para predar ovos e larvas de *M. domestica.* Deve-se salientar que todas as espécies controladoras citadas são muito comuns entre nós. Mais uma vez fica demonstrado o quão importante é a pesquisa para promover-se o desenvolvimento de novas tecnologias e o bem-estar da comunidade!

Miíases

48

Arício Xavier Linhares

INTRODUÇÃO

Entende-se por miíase "a infestação de vertebrados vivos por larvas de dípteros que, pelo menos durante certo período, se alimentam dos tecidos vivos ou mortos do hospedeiro, de suas substâncias corporais líquidas ou do alimento por ele ingerido". Dessa forma, larvas de moscas que completam seu ciclo, ou pelo menos parte do seu desenvolvimento normal dentro ou sobre o corpo de um hospedeiro vertebrado podem ser classificadas como causadoras de miíases. A incidência de miíases humanas em nosso meio não é muito grande, mas em algumas regiões podem provocar sérios danos nos homens e animais. O termo miíase tem essa etimologia: *myie* = moscas; *ase* = doença. No meio rural é conhecido como "bicheira".

O estudo dos dípteros muscóides está novamente tomando grande impulso em vista da capacidade de algumas larvas causarem miíases e dos adultos veicularem inúmeros patógenos para homens e animais. Dentre os estudos feitos, destacam-se a dispersão e a sinantropia (associação entre homens, animais e meio ambiente) com espécies pertencentes às famílias Calliphoridae, Sarcophagidae, Muscidae, Fanniidae e Anthomiidae. Neste capítulo estudaremos algumas moscas das quatro primeiras famílias citadas.

ORIGEM E EVOLUÇÃO

Do ponto de vista biológico e evolutivo, aquilo que chamamos coletivamente de miíases pode ter sido originado de pelo menos duas raízes diferentes, uma originando as miíases furunculares (berne, por exemplo) e a outra, as miíases traumáticas (bicheiras, por exemplo).

Raiz Saprofágica

Espécies que normalmente se alimentavam de matéria orgânica em decomposição passaram a ser atraídas por tecido animal em decomposição, como, por exemplo, carcaças de animais. Num estágio posterior, essas espécies passaram a depositar seus ovos em tecidos necrosados de animais vivos, onde as larvas se alimentavam, produzindo o que agora chamamos miíases secundárias. Finalmente, algumas espécies adquiriram a capacidade de se alimentar de tecidos vivos, produzindo as chamadas miíases primárias. Nesses casos, as larvas não são capazes de penetrar na pele íntegra, necessitando de uma lesão inicial para iniciar o processo. São as chamadas miíases traumáticas. Como exemplos, temos a *Cochiliomyia macellaria* e a *Lucilia sericata*, causadores de miíases secundárias (facultativas), a *Cochiliomyia hominivorax* no Novo Mundo e a *Chrysomya bezziana* na região da Austrália, como causadores de miíases primárias (obrigatórias).

Raiz Sangüinívora

Os hábitos sangüinívoros (hematófagos) podem ter sido derivados de larvas de moscas que são normalmente saprofágicas, mas que podem se tornar predadoras facultativas em determinadas situações, como a escassez de alimento. Exemplos de larvas predadoras facultativas no terceiro estágio são: *Muscina stabulans, Ophyra* sp (Muscidae), *Chrysomya albiceps* (Calliphoridae). Estas larvas são capazes de perfurar o tegumento de outras larvas e sugar seu conteúdo corpóreo. O passo seguinte seria a larva passar a perfurar a pele de aves e mamíferos para sugar sangue. Como exemplo de larvas hematófagas, temos espécies de *Protocalliphora*, cujas larvas vivem em ninhos de aves e atacam os filhotes para sugar sangue. Na África e em Cabo Verde, larvas do califorídeo *Auchmeromyia luteola* alimentam-se de sangue humano durante a noite, escondendo-se em frestas ou debaixo de objetos domésticos durante o dia. O passo final seria a penetração da larva através da pele, indo se alojar no tecido subcutâneo do hospedeiro, tornando-se um parasito obrigatório. São as miíases furunculares, em que não há necessidade de lesão prévia do tegumento para o início do processo. Como exemplo, podemos citar a *Dermatobia hominis* (berne), e todos os Cuterebrídeos, além de outras famílias. Na África, a mosca *Cordilobya antropophaga* (Calliphoridae) também conhecida como "mosca de Tumbu" (*Tumbu fly*), causa miíases furunculares em humanos e cães (semelhante ao berne), moscas fêmeas são atraídas por roupas seca contaminadas com urina ou fezes, on-

de depositam seus ovos. Nesses casos, todos são parasitos obrigatórios, causando as miíases primárias.

CLASSIFICAÇÃO

Existem várias classificações para miíases, conforme seja a localização, a biologia da mosca e o tipo do tecido em que ocorre.

Quanto ao local de ocorrência, elas podem ser: cutânea, subcutânea, cavitárias (nariz, boca, seios paranasais), ocular, anal, vaginal etc. Essa classificação, por agrupar espécies biologicamente distintas sob o mesmo item tem sido pouco usada.

Já a classificação com base nas características biológicas da mosca é mais aceita atualmente. Assim, temos:

OBRIGATÓRIAS

Também conhecidas por miíases primárias. São as miíases causadas por larvas de dípteros que naturalmente se desenvolvem sobre ou dentro de vertebrados vivos. Nesse grupo estão incluídas as seguintes moscas: Oestridae — desenvolvem-se nas cavidades nasofaríngeas de vários mamíferos; Calliphoridae (gênero *Cochliomyia* e *Chrysomya*), Cuterebridae, Muscidae (gênero *Philornis*) que se desenvolvem em tecidos cutâneo e subcutâneo de vários mamíferos (o último gênero ocorre em aves) e Gasterophilidae, em aparelho digestivo de cavalos e outros mamíferos. Seriam as moscas denominadas biontófagas, antigamente.

FACULTATIVAS

Também conhecidas por miíases secundárias. São as miíases causadas por larvas de dípteros que em geral desenvolvem-se em matéria orgânica em decomposição (vida livre), mas eventualmente podem atingir tecidos necrosados em um hospedeiro vivo. Nessa situação atuam como parasitos, podendo completar o seu ciclo biológico. Neste grupo estão várias espécies das famílias Calliphoridae, Sarcophagidae e Muscidae (Muscina) e Fanniidae (Fannia). Essas moscas eram denominadas necrobion-tófagas, anteriormente.

PSEUDOMIÍASES

São as ocasionadas por larvas de dípteros ingeridos com alimentos e que passam pelo tubo digestivo sem se desenvolver, mas podendo ocasionar distúrbios, mais ou menos graves. As espécies causadoras são: Stratiomidae (*Hermitia illuscens*), Syrphidae, Muscidae, Tephritidae (mosca-das-frutas, bicho de goiaba) etc. Anteriormente, esse tipo de miíase era denominado "acidental".

Na Tabela 48.1 apresentamos os tipos de miíases e as respectivas moscas responsáveis. Nos itens seguintes estudaremos as espécies mais importantes.

ESPÉCIES PRINCIPAIS

A seguir, estudaremos a morfologia e biologia das moscas citadas.

FAMÍLIA CALLIPHORIDAE

Possui grande número de gêneros e espécies causadoras de miíases. As espécies que nos interessam pertencem aos gêneros *Cochliomyia, Lucilia* e *Chrysomya* (Fig. 48.7).

Cochliomyia hominivorax

Morfologia

Esta mosca é ainda hoje impropriamente conhecida por sua sinonímia: *Callitroga americana*. Popularmente, é conhecida como mosca-varejeira. É a mais importante mosca causadora de miíase primária, desde o sul dos EUA até o norte do Chile e Argentina. É uma mosca robusta, medindo cerca de 8mm de comprimento. Possui cor verde, com reflexos azul-metálico em todo o tórax e abdome; o mesonoto apresenta três faixas negras longitudinais. Olhos de cor avermelhada e resto da cabeça amarelo-brilhante. Pernas alaranjadas (Fig. 48.1). As larvas maduras medem cerca de 15mm de comprimento. Têm cor branco-amarelada. Dois estigmas respiratórios na extremidade posterior, cada um com

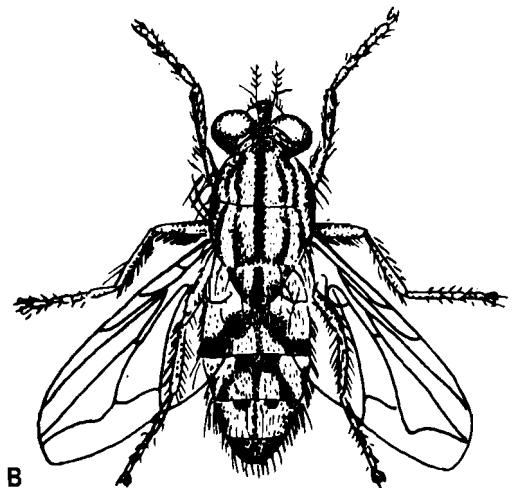
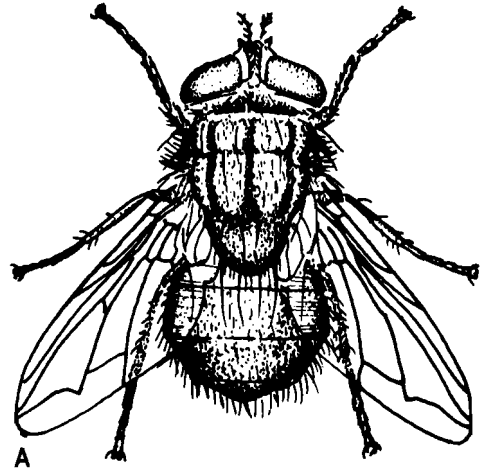



Fig. 48.1 — *A)* Cochliomyia; *B)* Sarcophagidae.

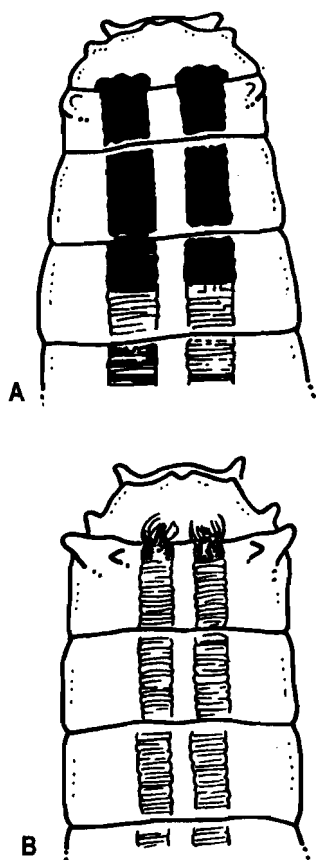



Fig. 48.2 — *A) Larva de* C. hominivorax, *mostrando traquéia pigmentada até metade do terceiro segmento; B) larva de* C. macellaria, *mostrando pequena pigmentação da traquéia.*

três espiráculos aproximados na base; as traquéias são bem pigmentadas até ao nível do terceiro ou quarto segmento larvar (Fig. 48.2). Na Fig. 48.3 vêem-se lesões provocadas pelas larvas dessa mosca.

Biologia

As moscas adultas são excelentes voadoras, perfazendo uma distância de até 11 milhas em 24 horas. São mais abundantes nos climas quentes e úmidos, e sua densidade é maior nos meses chuvosos e no verão. Não são vistas em climas que têm temperatura abaixo de 6°C. Os adultos só copulam uma vez, cinco dias após o nascimento. Após a cópula, iniciam a postura nas aberturas naturais do corpo (narinas, vulva, ânus) ou em alguma solução de continuidade da pele (feridas recentes, incisão cirúrgica etc.). Põem de 10 a 300 ovos em cada local, aglomerados uns aos outros. A cada quatro dias podem ovipor, num total de até 2.800 ovos em sua vida (65 dias em laboratório). O período de incubação é de cerca de 12 a 20 horas; após a eclosão, as larvas alimentam-se vorazmente; vão destruindo os tecidos rapidamente e permanecem com a extremidade anterior (boca) mergulhada nos tecidos, enquanto a extremidade posterior (espiráculos) fica em contato com o ar. Quatro a oito dias após, as larvas já estão maduras; nesse período sofrem duas mudas. Espontaneamente caem no solo, enterram-se na terra fofa ou debaixo de folhas e transformam-se em pupas. Estas, cerca de oito dias após, dão liberdade aos adultos (isto no verão, pois no inverno a fase de pupa pode demorar mais de dois meses).

Os adultos alimentam-se de néctar, sucos de frutas, secreções de feridas etc.

Distribuição geográfica. A *C. hominivorax* e a espécie seguinte (*C. macellaria*) são encontradas nos EUA, nas Antilhas e em quase toda a América do Sul.

Controle

Esta espécie era, no Sul dos Estados Unidos, um fator limitante na criação de ovinos. Por isso, foi feito um amplo trabalho de controle que consistiu na criação, em laboratório, de milhares de moscas, com esterilização dos machos por irradiação. Os mesmos eram soltos na natureza e, como eram potentes (mas inférteis), copulavam com as fêmeas presentes na região. Como as fêmeas copulam uma só vez, resultava ovos inférteis. Dessa maneira, a *C. hominivorax* foi erradicada da Flórida e de outras regiões vizinhas.

Cochilomyia macellaria

Morfologia

É também conhecida por *Callitroga macellaria*. É muito semelhante à espécie anterior, sendo um pouco menor. Pode ser diferenciada da *C. hominovorax* pelos seguintes detalhes:

- adultos: o esclerito chamado basicosta é de cor clara; em *C. hominivorax* é negra;
- larvas maduras: a traquéia tem pigmentação até a metade do primeiro segmento larvar (em *C. hominovorax* a pigmentação vai até o terceiro ou quarto segmento larvar);
- encontrada em tecidos necrosados ou cadáveres (em *C. hominovorax* as larvas só são vistas em tecido vivo) (ver também a Fig. 48.7).

Essa espécie hoje é pouco freqüente em vários Estados.

Biologia

Semelhante à anterior, mas a oviposição só é feita em feridas necrosadas ou cadáver.

Lucilia

Até recentemente aceitavam-se dois gêneros para essas moscas: *Phaenicia* para as do Novo Mundo e *Lucilia*, para as do Velho Mundo. Atualmente só se aceita o gênero *Lucilia* para identificar as espécies de todas as regiões.

São conhecidas várias espécies desse gênero em nosso meio, destacando-se as três a seguir. São moscas de tamanho médio, com o corpo todo verde-metálico, acobreado ou com reflexos azuis. São agentes de miíases necrobiontófagas e até recentemente, muito freqüente entre nós. Atualmente, o número delas tem diminuído, talvez pelo domínio das espécies de *Chrysomya*, que é um gênero invasor. As espécies de Lucilia aqui mais comumente vistas são:

L. cuprina: espécie de ampla distribuição, ocorrendo nos trópicos e nas regiões temperadas mais quentes em todo o

Tabela 48.1
Moscas Causadoras de Miíases nas Américas

Tipos de Miíases	*Famílias de Moscas*	*Gênero*	*Espécie*	*Hospedeiro Usual*	*Ocorrência em humanos*
	Calliphoridae	*Cochliomyia*	*C. hominivorax*	Mamíferos	Freqüente
		Chrysomya	*C. bezziana*	Mamíferos	Rara
Obrigatórias	Oestridae	*Dermatobia*	*D. hominis*	Mamíferos	
		Alouattamyia	*A. baeri*	Macacos	
		Oestrus	*O. ovis*	Ovelhas	Freqüente
Rara					
Rara					
	Gasterophilidae	*Gasterophilus*	*G. intestinalis*	Eqüídeos	Rara
	Muscidae	*Philornis*	*Philornis* sp	Aves	Não
	Calliphoridae	*Cochliomyia*	*C. macellaria*	Carcaças	Ocorre
		Lucilia	*L. cuprina*	Carcaças	Ocorre
		Chrysomya	*C. megacephala*	Carcaças	Não
				Esterco	
Facultativas	Sarcophagidae	*Sarcophaga*	*Sarcophaga* sp	Carcaças	Ocorre
	Muscidae	*Muscina*	*M. stabulans*	Fezes	Ocorre
	Fannidae	*Fannia*	*fannia* sp	Fezes	Ocorre
	Stratiomidae	*Hermetia*	*H. illuscens*	Lixo	Ocorre
Pseudomiíases	Syrphidae	*Eristalis*	*E. tenax*	Esterco, lama	Ocorre
	Tephritidae	*Ceratitis*	*C. capitata*	Frutas	Ocorre

mundo. É de cor verde-acobreada; muito comum em terrenos baldios das cidades. Antigamente era denominada *L. pallescens*.

L. eximia: ocorre desde o sul dos Estados Unidos até a Argentina e o Chile. É de cor verde-metálica; mais comum na zona rural.

L sericata: espécie cosmopolita, também de cor verde-metálica; mais encontrada na zona urbana.

Chrysomya

Morfologia

As moscas desse gênero são robustas, com aproximadamente 8mm de comprimento, de cor metálica, variando desde o verde-brilhante com tons amarelados até o azulado. As cerdas mesonotais, ao contrário do gênero *Phaenicia*, são pouco desenvolvidas. Apresenta duas faixas transversais escuras no mesonoto e três no dorso do abdome.

Biologia

Até recentemente espécies desse gênero eram restritas às regiões tropicais e subtropicais do Velho Mundo, onde são consideradas as espécies de Calliphoridae mais abundantes e economicamente importantes.

Aproximadamente em 1976, quatro espécies do gênero se estabeleceram no Novo Mundo: *Chrysomya putoria* (= *Chrysomya chloropyga*, forma *putoria*) foi encontrada em Curitiba. Logo após, *C. putoria, C. megacephala* e *C. albiceps* foram também encontradas em Campinas e Santos, no Estado de São Paulo. As três espécies foram provavelmente introduzidas por refugiados das ex-colônias portuguesas da África. Atualmente, já se espalharam por toda a América do Sul.

Uma quarta espécie, *C. rufifacies,* foi também encontrada nas Américas Central e do Norte, por volta de 1978.

Outra espécie, *C. bezziana*, é a principal responsável por miíases obrigatórias no Velho Mundo. Entretanto, as quatro espécies introduzidas no Novo Mundo são agentes eventuais de miíases facultativas em mamíferos. Devido aos hábitos de se alimentarem de fezes humanas e de outros animais e ao seu alto grau de sinantropia, são também importantes vetores potenciais de patógenos intestinais para o homem. Além disso, graças à sua alta capacidade reprodutiva e agressividade das larvas, suplantou em muito (em número) outras espécies de moscas, especialmente a *C. macellaria* e *Lucilia* sp.

Família Sarcophagidae

Esta família apresenta grande número de espécies, com taxonomia controvertida. Trabalhos recentes, desenvolvidos em nosso meio, indicam que na zona urbana a espécie mais comum é a *Bercaea hemorroidalis*; já no pasto e área de mata, os gêneros predominantes são: *Oxysarcodexia, Pattonella* e *Euboettcheria*. A determinação dos gêneros e espécies é difícil, pois é baseada em caracteres da genitália masculina, requerendo conhecimentos especializados. Por outro lado, a identificação da família é fácil, como será mostrada em seguida.

Morfologia

São moscas de médias a grandes, medindo cerca de 6 a 10mm (ou mais) de comprimento. Apresentam cor acinzen-

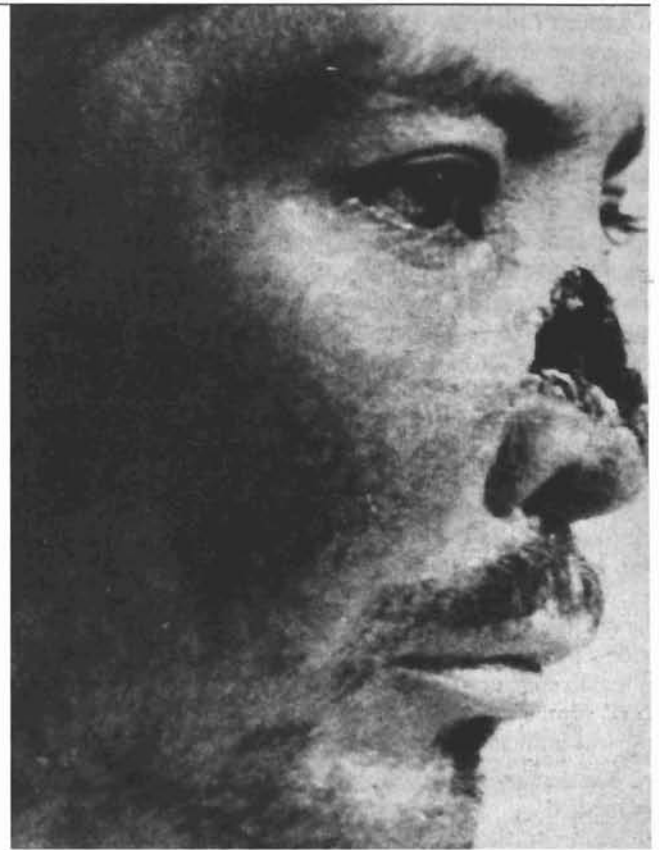



Fig. 48.3 — *Miíase nasal e na perna provocada por larvas de* Cochliomyia hominivorax *(segundo Mazza, 1939).*

tada, sendo que o mesotórax possui três faixas negras longitudinais e abdome axadrezado. As larvas maduras medem cerca de 18mm e possuem cor branco-amarelada; os estigmas respiratórios são colocados em uma depressão; cada espiráculo apresenta três fendas mais ou menos retas e quase paralelas (Figs. 48.1 e 48.7).

Biologia

De um modo geral, os Sarcophagidae desenvolvem-se a partir de larvas, e não de ovos. Isto é, as fêmeas são larvíporas. Preferem depositar as larvas em cadáveres, matéria orgânica vegetal em decomposição, fezes etc., mas podem fazê-lo em feridas necrosadas. Podem depositar até 50 larvas em uma ferida.

As larvas invadem os tecidos e alimentam-se vorazmente. Dependendo da temperatura e volume de alimento, e cerca de dez dias já estão maduras. Caem no chão e enterram-se na terra fofa ou sob as folhas, para puparem. No verão, os adultos saem das pupas cerca de 10 a 15 dias depois.

Tratamento

Todas essas miíases até agora citadas podem ser tratadas do seguinte modo:

- limpar a ferida;
- anestesiar localmente a área (conforme a lesão, não há necessidade de anestésico);
- com o auxílio de uma pinça, retirar larva por larva;
- tratar a ferida deixa com bacteriostático local ou, conforme o caso, usar antibiótico de largo espectro.

Nota: O tratamento deve ser o mais precoce, pois a lesão pode estender-se em poucos dias devido à voracidade das larvas. Muitas vezes, quando o tratamento não é feito a tempo, há necessidade de cirurgia plástica para recompor a área destruída. No caso de não se conseguir retirar todas as larvas, é recomendável a aplicação de um *spray* veterinário próprio (Lepecid, Vallecid), que mata as larvas e estimula a cicatrização da ferida.

Família Oestridae, Subfamília Cuterebrinae

A subfamília Cuterebrinae reúne um fascinante grupo de moscas que apresenta uma biologia interessantíssima, a qual intrigou os entomologistas por mais de três séculos. Somente entre os anos 1911 e 1918 é que vários aspectos de seu peculiar modo de vida se tornaram conhecidos. Os adultos de modo geral são pouco vistos, pois possuem uma vida curta (5-20 dias, apenas suficiente para o acasalamento e a oviposição) e vivem em ambientes florestais; as larvas denominadas "berne", "ura" ou "tórsalo", é que são bem conhecidas.

A subfamília Cuterebrinae e exclusiva do Novo Mundo. Segundo autores americanos, apresenta seis gêneros com 83 espécies (*Cuterebra* — 72 espécies; *Dermatobia* — uma espécie; *Alouattamyia* — uma espécie; *Rogenhofera* — duas espécies e *Neomyia* — uma espécie). Entretanto, autores brasileiros discordam dessa classificação, preferindo dividir

o gênero *Cuterebra* em dois: *Metacuterebra*, com 36 espécies neotropicais, e *Cuterebra*, com 36 espécies neo-árticas. As espécies desses dois gêneros parasitam roedores e logomorfos (coelhos).

A *Dermatobia* ocorre em vários animais, principalmente bovinos, cães e homem.

O gênero *Alouattamyia* é um parasito habitual de macacos Cebidae (guariba) na região neotropical. A espécie *A. baeri*, recentemente (1982 e 1983), foi encontrada em três casos humanos na Amazônia (Rondônia, Manaus e Tucuruí-Pará). Não se conhece bem o mecanismo de infestação desta espécie, mas, nos pacientes vistos, as larvas estavam presentes na faringe provocando tosses, ânsia de vômito e forte irritação na garganta. Um dos pacientes eliminou a larva espontaneamente e outro após tratamento pelo Thiabendazol. No caso do Pará, o paciente apresentava lesões pulmonares, tendo eliminado a larva durante um forte acesso de tosse. As larvas são grandes (1,5 a 2,5cm de comprimento), segmentadas em gomos, como uma granada de mão, e escuras. Estudos feitos em macacos permitiram verificar que larvas jovens fixam-se na faringe e, quando mais desenvolvidas, penetram profundamente nos tecidos até alcançarem a região subcutânea, formando cistos. Assim que amadurecem, rompem os cistos e caem no chão para puparem. As moscas adultas também são grandes e escuras.

Os demais gêneros e espécies não apresentam interesse médico.

Os Cuterebrinae, em geral, são moscas grandes, robustas e com aparelho bucal atrofiado, uma vez que a alimentação e a formação de reservas nutritivas ocorrem na fase larvar.

Em seguida estudaremos a *Dermatobia hominis*, que é a principal espécie de Cuterebrinae capaz de provocar miíase humana com freqüência.

Dermatobia hominis

É vulgarmente conhecida como mosca-berneira. Ocorre desde o México até a Argentina. No Brasil, é vista em todos os estados, com exceção das áreas secas do Nordeste. Prefere áreas úmidas e montanhosas, mas não acima de 1.000m de altitude. Os adultos apresentam uma biologia muito interessante e, em geral, permanecem escondidos em capoeiras e pequenas matas (mesmo as de eucaliptos).

Morfologia

É uma mosca robusta, medindo cerca de 12mm de comprimento. Adultos com aparelho bucal atrofiado (não-funcional). A cabeça apresenta a parte superior e os olhos marrons, enquanto a parte ventral é castanha. Tórax cinza-amarronzado, com manchas longitudinais, indistintas e de cor escura. Abdome azul-metálico. Asas grandes e castanhas (Fig. 48.4). A larva adulta (berne) mede cerca de 2cm de comprimento por 0,5cm de diâmetro na parte mais volumosa. Tem a figura grosseira de um pingo d'água, sendo que na parte mais afilada, em contato com o ar (parte posterior) estão situados os espiráculos respiratórios, e na porção mais volumosa, mergulhada nos tecidos (parte anterior) encontramos as peças bucais; apresenta o corpo com várias fileiras de espinhos curvos, com as pontas voltadas para fora.

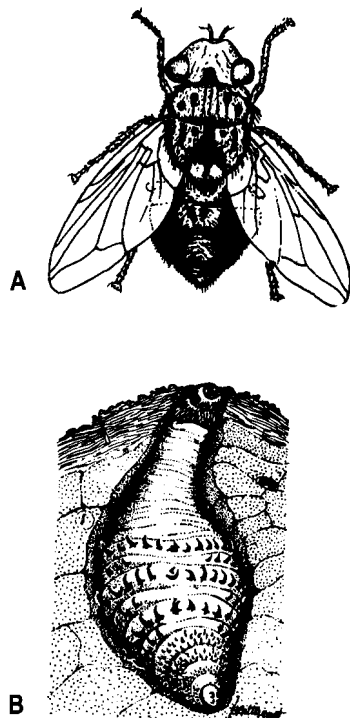



Fig. 48.4 — Dermatobia hominis: *A) mosca adulta; B) berne (larva) dentro do tecido (adaptado de Faust & Craig, 1970).*

Biologia

Os adultos não se alimentam. Logo após o nascimento, ocorre a cópula. A fêmea, estando fecundada, fica em locais protegidos, onde também se abrigam vários insetos hematófagos. Em vôos rápidos, a mosca-berneira captura um inseto hematófago (preferentemente) e lhe deposita sobre o abdome de 15 a 20 ovos. Esses ficam aderidos ao abdome do inseto e apresentam um opérculo voltado para trás. Uma fêmea pode pôr de 400 a 800 ovos durante sua curta vida, que é de cerca de dez dias (Fig. 48.5).

Cerca de seis dias depois, esses ovos já estão maduros e, quando o inseto veiculador vai alimentar-se, estimulado pelo calor do homem (ou animal), a larva sai rapidamente do ovo e alcança a pele do hospedeiro. A larva mede um e meio milímetro e em dez minutos penetra na pele sã ou lesada (picada de insetos etc.). Permanece com os espiráculos respiratórios voltados para fora (nível da pele) e a extremidade anterior (boca) voltada para dentro. Começa a alimentar-se ativamente e após sofrer duas ecdises, já está madura aos 40 ou 60 dias. Nesta fase, mede cerca de 2cm de comprimento por 0,5cm de diâmetro na parte mais volumosa. Em seguida, abandona o hospedeiro e cai no chão. Enterra-se na terra fofa, transforma-se em pupa e permanece nesta fase por 30 dias (nos meses de verão) e então abandona o pupário. Vinte e quatro horas após entra em cópula, que se repete em dias sucessivos. Três dias após a primeira cópula, inicia a oviposição.

As principais espécies de insetos veiculadores de ovos de *D. hominis* são moscas não hematófagas: *Sarcopromusca bruna, Fannia* sp e *Sarcophagula* sp; os dípteros hematófagos parece que são menos importantes do que se

pensava: *Neyvamyia lutzi; Stomoxys calcitrans, Aedes* sp; *Psorophora* sp etc.

Tratamento

Para os animais, existe uma série de produtos fosforados que são aplicados preventivamente nos mesmos. As larvas, ao saírem dos veiculadores e entrarem em contato com a pele do animal tratado, morrem rapidamente.

Na espécie humana recomenda-se tirar o berne logo que seja percebido. O berne provoca um prurido intenso e depois dor. O orifício aberto possibilita a entrada de larvas de outras moscas e várias bactérias que podem complicar o quadro.

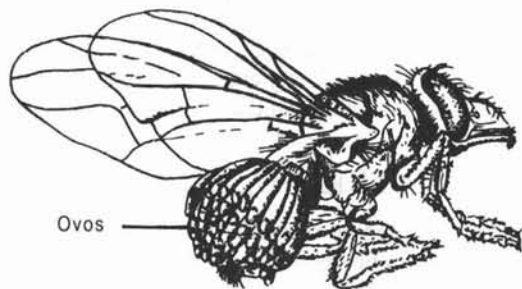
A melhor maneira de se retirar o berne é matando-o por asfixia:

- raspar os pêlos da região (cabeça);
- colar firmemente um pedaço de esparadrapo (3cm de lado);
- deixar por uma hora;
- retirar o esparadrapo: o berne deve estar aderido ao mesmo; caso não esteja, com ligeira compressão, sairá;
- tratar a ferida com bacteriostático local.

Caso não se consiga retirá-lo assim, pode-se proceder de outra maneira. Colocar um pequeno pedaço de fumo de rolo em água filtrada, ferver durante 15 minutos. Depois de fria, colocar algumas gotas no orifício do berne. A nicotina matará o berne rapidamente, facilitando sua extirpação por compressão manual. O berne, ou os bernes presentes num mesmo orifício deverão ser retirados íntegros, para facilitar a cicatrização. De outra forma, poderá haver proliferação bacteriana, evoluindo para um abscesso.

Nota: Deve-se matar o berne antes de tentar retirá-lo. Estando vivo, mantém os seus espinhos firmemente aderidos aos tecidos do hospedeiro, dificultando sua extirpação. Dependendo da área, só sairá do orifício após ligeira anestesia local, com neotutocaína ou xilocaína, seguida de incisão na pele com bisturi ou tesoura.

Quanto ao tratamento de miíase acidental, recomenda-se o emprego de purgativo salino (sal de Glauber) ou piperazina, na mesma dosagem empregada contra o *A. lumbricoides* ou ainda o tiabendazol.

Para facilitar ao aluno o reconhecimento das moscas aqui estudadas será apresentada a seguir uma chave simplificada, baseada em caracteres macroscópicos apenas:

1) Moscas de pequenas a grandes, de cor cinza, com três faixas negras no tórax e abdome axadrezado *Sarcophagidae.*

2) Moscas grandes, tórax cinza-amarronzado e abdome azul metálico *Dermatobia hominis.*

3) Moscas médias, de cor verde-metálico *Calliphoridae.*

4) Toda verde, com três faixas negras longitudinais no tórax *Cochliomyia.*

5) Toda verde, com duas faixas escuras transversais no tórax e três no abdome *Chrysomya.*

6) Toda verde ou acobreada *Lucilia.*

FAMÍLIA OESTRINAE

Esta subfamília apresenta um gênero — *Oestrus* — com a espécie *O. ovis*, cujas larvas desenvolvem-se habitualmente nas mucosas e nos seios frontais de ovinos; pode parasitar também caprinos, eqüinos e, raramente, o homem. Possui distribuição mundial, sendo no Brasil comum nas regiões onde se criam carneiros (sul do Brasil, sul de Minas). As moscas são grandes, robustas, com aparelho bucal atrofiado; as larvas são claras, chegando a alcançar 2,5cm de comprimento. Cada mosca é larvípora e durante sua vida (cerca de 30 dias) faz várias posturas, depositando nas narinas dos carneiros um total de até 500 larvas, em vôos rápidos. O período larval é de 30-60 dias; quando maduras, as larvas caem no solo e enterram-se transformando-se em pupas, que 30 dias após (meses quentes) dão liberdade ao adulto.

Os casos humanos relatados ocorrem na conjuntiva, produzindo forte irritação ocular. Em geral, no homem, as larvas não se desenvolvem além do primeiro estágio. Na Europa e África do Norte o homem é freqüentemente infestado por esta larva, atingindo não só a conjuntiva como também as fossas nasais.

FAMÍLIA GASTEROPHILINAE

Esta subfamília possui quatro gêneros, dos quais o mais importante é o *Gasterophilus*, cujas espécies (*G. nasalis, G.*

Fig. 48.5 — *Mosca hematófaga (veiculando ovos de* Dermatobia hominis *sobre o abdome).*

Fig. 48.6 — *Miíase provocada pela larva de* Dermatobia hominis; *notar que o "berne" está sendo expulso por compressão manual, após ter sido morto por tamponação do orifício com esparadrapo ou vaselina (segundo Atlas Schering das Dermatoses Tropicais — nº 3 — Doenças Parasitárias).*

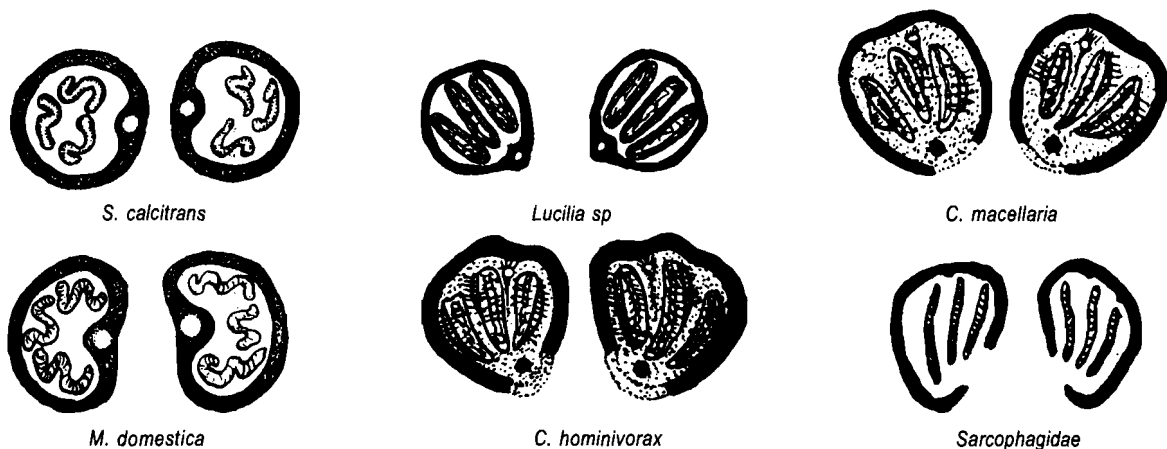



Fig. 48.7 — *Placas estigmáticas e respectivos espiráculos respiratórios de larvas maduras de alguns muscóides importantes. Para observar tais estruturas, fazer o seguinte: cortar com tesoura o último segmento larvar; colocar esse fragmento sobre uma lâmina; observar em microscópio, com aumento 10 x (pode, ou não, colocar lamínula).*

intestinalis e *G. haemorrhoidalis*) parasitam o tubo digestivo de eqüídeos.

Os adultos são moscas grandes, densamente pilosas, assemelhando-se a abelhas (inclusive no zumbido). Apresentam aparelho bucal atrofiado; as fêmeas depositam os ovos nos pêlos dos animais, onde seis dias depois eclodem larvas diminutas que alcançam a boca dos mesmos; aí chegando formam túneis no tecido subepitelial da língua e mucosa bucal, atingem a faringe cerca de 30 dias depois, sendo então transportadas ao estômago, fixando-se no piloro e duodeno. Aí permanecem durante 10-12 meses, quando atingem cerca de 2cm de comprimento e são expelidas com as fezes. Caem no solo e transformam-se em pupas.

Os raros casos humanos assinalados apresentam apenas larvas de primeiro estágio provocando larva *migrans* cutânea (ver Capítulo 31).

MOSCAS E ENTOMOLOGIA FORENSE

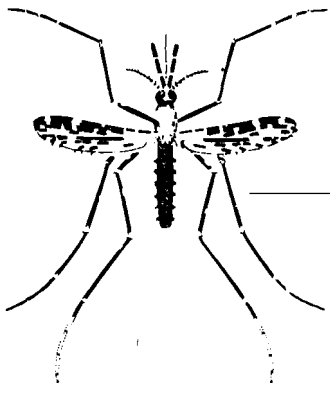
A Entomologia Forense é a aplicação do estudo de insetos e outros artrópodes para uso legal, tal como processos envolvendo crimes, suicídios ou mortes acidentais, com o intuito de se determinar o intervalo pós-morte, bem como as circunstâncias durante e após o óbito, como, por exemplo, movimentos sofridos pelo cadáver, maneira e causas da morte etc. Na grande maioria dos casos, larvas de certas espécies de moscas, principalmente das famílias Calliphoridae e Sarcophagidae, são de fundamental importância para a Entomologia Forense, pois são as primeiras e mais abundantes, desenvolvendo-se em cadáveres. No Brasil, estudos preliminares realizados na região de Campinas-SP apontam as seguintes espécies como as mais importantes: *Chrysomya albiceps, C. putoria, C. megacephala, Lucilia eximia, Hemilucilia segmentaria*, pertencentes à família Calliphoridae. Na família Sarcophagidae foram também consideradas importantes *Panttonela intermutans, Addiscochaeta ingens* e *ruficornis*; todas elas se utilizam de carcaças de animais de médio e grande portes para seu desenvolvimento larval.

O entendimento do processo de decomposição cadavérica é de suma importância para a aplicação da entomologia nos casos forenses envolvendo a presença de drogas consumidas pelo cadáver antes de sua morte. E, quando não há elementos necessários para a realização da análise toxicológica ou o cadáver se encontra em estágio de decomposição avançada, os insetos necrófagos podem ser usados na detecção de substâncias tóxicas ou seus metabólitos nos tecidos do morto, pois elas são incorporadas pelos insetos durante a alimentação. Com isso, a análise dos insetos, especialmente larvas e pupários de dípteros, encontrados num corpo em decomposição ou em suas proximidades, pode servir não apenas para a estimativa do intervalo pós-morte (IPM) e como indicadores forenses, mas também pode ser usado na identificação qualitativa e quantitativa de substâncias ou drogas, como estimulantes, soníferos, antidepressivos etc. A vantagem de se usar a larva em vez de tecidos de um cadáver são os resultados encontrados na cromatografia, pois as larvas apresentam menos contaminantes do que os tecidos, e é de fácil coleta e manutenção. Pupários íntegros podem ser coletados anos após o cadáver ter sido inteiramente consumido e substâncias eventualmente incorporadas no passado pelas larvas podem ser detectadas no pupário através da cromatografia. No exterior, alguns pesquisadores, principalmente aqueles ligados a órgãos de investigação de crimes, como o FBI nos EUA, vêm desenvolvendo trabalhos com larvas utilizando várias drogas e técnicas diferentes, e muitas vezes solucionando casos envolvendo homicídios, suicídios, seqüestros, entre outros. No Brasil, todavia, a pesquisa é ainda incipiente, e as técnicas a serem utilizadas ainda estão sendo estudadas e aprimoradas.

MOSCAS E TERAPIA LARVAL

Há muito tempo se sabe que ferimentos necrosados e infectados têm seu processo de cicatrização acelerado quando são infestados por larvas de determinadas espécies de moscas. Esse processo para cura de feridas tem sido usado por populações aborígines na Austrália, América Central e Birmânia.

Médicos militares que tinham que tratar de soldados com ferimentos necrosados e infestados por larvas de moscas já haviam notada esse fenômeno. Os mecanismos de atuação das larvas podem ser resumidos em: remoção mecânica de bactérias causada pelo aumento acentuado do exsudato seroso produzido pelo efeito irritativo das larvas sobre o tecido sadio; proliferação rápida do tecido de granulação resultante do estímulo constante produzido pela movimentação das larvas sobre o tecido sadio; liquefação enzimática do tecido necrosado; destruição de bactérias no tubo digestivo das larvas; presença de alantoína, uma substância antibacteriana produzida pelas larvas; alcalinização do meio devido à liberação de amônia e carbonato de cálcio, o que inibe a proliferação bacteriana.

Com o descobrimento dos antibióticos, esse método de limpeza e tratamento de feridas foi abandonado. Entretanto, com o aparecimento de resistência generalizada de bactérias a antibióticos, associado ao fato de que a antibioticoterapia tem eficácia muito comprometida nos casos de osteomielite crônica, tumores necrosados e também certas úlceras crônicas, larvas de Califorídeos têm sido novamente usadas no tratamento dessas afecções. Três espécies são as mais comumente utilizadas: *Lucilia sericata, Lucilia ilustris* e *Phormia regina*. Destas, apenas a *P. sericata* ocorre no Brasil. Entretanto, algumas espécies locais são candidatas em potencial para esse tipo de utilização, como *Cochliomyia macellaria* e *Lucilia eximia*. Para isso, são necessários estudos mais detalhados da biologia dessas espécies.

Siphonaptera

Pedro Marcos Linardi

INTRODUÇÃO

A ordem Siphonaptera (*siphon* = tubo; *aptera* = sem asas) compreende insetos hematófagos de ambos os sexos, vulgarmente conhecidos como pulgas e bichos-de-pé. Esses insetos são encontrados em todo o mundo, com aproximadamente 3.000 espécies conhecidas. Dessas, pouco mais de 250 ocorrem na América do Sul, e no Brasil já foram assinaladas 60 espécies e/ou subespécies. Estudos filogenéticos apontam a ordem Mecoptera como a mais próxima de Siphonaptera, embora as larvas de pulgas sejam semelhantes às larvas dos dípteros. Suctoria e Aphaniptera são nomes que anteriormente foram dados à ordem das pulgas.

As pulgas na fase adulta são ectoparasitos de aves e mamíferos, em especial destes últimos, enquanto, na fase larvária, apresentam vida livre e aparelho bucal do tipo mastigador. Algumas espécies apresentam especificidades de hospedeiro. Quase todas as ordens de mamíferos já foram encontradas parasitadas por sifonápteros, embora as mais freqüentes sejam *Rodentia, Insectivora, Marsupialia, Chiroptera, Carnivora, Lagomorpha* e *Edentata*. Entre os primatas, apenas o homem é hospedeiro habitual. Do ponto de vista epidemiológico, os roedores são os hospedeiros mais importantes, pelo fato de suas espécies serem incriminadas como reservatórios de várias infecções (peste, tularemia, tifo murino).

Com relação à duração do parasitismo ou ao tempo de associação com o hospedeiro, as pulgas podem viver sobre um determinado hospedeiro ou então, fora dele, geralmente em seu ninho. A maioria das espécies de pulgas enquadra-se no primeiro tipo, vivendo sobre a pelagem dos hospedeiros e neles alimentam-se intermitentemente (*Xenopsylla* spp, *Ctenocephalides* spp, *Polygenis* spp etc.) ou então, penetrando sob a pele dos hospedeiros, aí se alimentando permanentemente (fêmeas fertilizadas de *Tunga* spp). Outras espécies não vivem sobre o hospedeiro, só o procurando para exercer a hematofagia, como, por exemplo, *Pulex irritans*.

IMPORTÂNCIA

As pulgas ocupam um lugar de destaque em Parasitologia pelos diversos nichos que desempenham na interação entre organismos, atuando como parasitos, como transmissores (vetores) ou como hospedeiros intermediários.

Como Parasitos

- são agentes espoliadores sangüíneos (machos e fêmeas), com várias espécies continuando a exercer a hematofagia, mesmo após repletas;
- provocam irritação da pele devido à picada, ocasionando dermatite e reações alérgicas de intensidade variada (p. ex., prurigo de Hebra);
- causam lesões cutâneas nos locais de parasitismo por *Tunga penetrans* (bicho-de-pé), com a possível veiculação mecânica do tétano (*Clostridium tetani*), de gangrenas gasosas (*Clostridium perfrigens*) e de esporos de fungos (*Paracoccidioides brasiliensis*).

Em altas infestações, alguns animais de pequeno porte podem apresentar-se anêmicos, pelas sucessivas hematofagias.

Antígenos preparados de pulgas podem induzir hipossensibilidade ao hospedeiro, quando injetados intradermicamente em concentrações graduais. Reações cruzadas entre antígenos de *Ctenocephalides* e *Pulex* ou entre os de *Xenopsylla* e *Nosopsyllus* (pulgas de roedores sinantrópicos mas que picam o homem) podem ocorrer.

A tungíase apresenta alta prevalência no Brasil, especialmente nos meses quentes e secos, ocasionando, entre os portadores, dificuldades de postura e locomoção, necrose óssea e tendinosa e até perda de dedos dos pés.

Como Transmissores ou Vetores

- viroses (*Mixoma mollitor*, agente da mixomatose em coelhos);
- doenças bacterianas: *Yersinia pestis* (anteriormente denominada *Pasteurella pestis*), agente da peste bubônica; *Francisella tularensis*, agente da tularemia; *Salmonella enteritidis* e *Salmonella typhimurium*, agentes de salmoneloses. *Rickettsia mooseri*, agente do tifo murino, que atinge humanos também. Recentemente, usando-se técnicas moleculares, *Rickettsia*

felis foi diagnosticada em pulgas *Ctenocephalides*, em Minas Gerais. Esta espécie de bactéria é agente etiológico de uma nova riquetsiose que infecta humanos no México, EUA e Brasil. A técnica da PCR tem também permitido reconhecer DNA de *Leishmania chagasi* em *Ctenocephalides*, retiradas de cães naturalmente infectadas, levantando, assim, a possibilidade da transmissão mecânica do calazar canino por meio de pulgas.

Como Hospedeiros Invertebrados (Intermediários)

- Protozoa: *Trypanosoma lewisi*, com evolução em roedores sinantrópicos;
- Cestoda: *Dypilidium caninum*, com evolução no cão (ou acidental no homem); *Hymenolepis nana* e *Hymenolepis diminuta*, que se desenvolvem posteriormente no homem e/ou roedores;
- Nematoda: *Dipetalonema reconditum*, verme filarial com posterior desenvolvimento em cães (ver Capítulo 58 — Exame de Vetores).

De todos esses fatores, o mais importante é a transmissão da peste bubônica. Essa é uma doença grave, conhecida desde a Antigüidade, tendo sido responsabilizada por grandes pandemias, com milhões de mortes, na Europa e Ásia, principalmente nos séculos VI e XIV. Nessa época, a doença era conhecida como "peste negra". Atualmente, existem certos focos isolados em várias partes do mundo, principalmente na Ásia, África e Américas (sudoeste dos EUA, Venezuela, Peru, Equador, Bolívia, Argentina e Brasil). Alguns destes focos são considerados persistentes, pois a ocorrência dos surtos da doença é cíclica.

No período de 1977/1991 foram registrados 14.752 casos de peste humana em todo o mundo, com cerca de 1.391 óbitos (9,42%). Discriminadamente por continentes, o nº de casos/nº de mortes assim se evidenciou neste mesmo período: África: 7.939/1.010; Américas: 1.874/143; Ásia: 4.939/238.

Apenas em 1983 registraram-se 40 casos de peste humana no sudoeste dos EUA, o maior número desde 1920.

Em nosso país, a peste bubônica entrou pelo porto de Santos em 1899, após ter sido introduzida na América do Sul através do porto fluvial de Assunção. Posteriormente, a peste se disseminou para várias cidades litorâneas e do interior. Passou a ser uma enzootia urbana, rural e silvestre. Com os combates sistemáticos feitos contra as pulgas (*Xenopsylla cheopis*) e contra os ratos reservatórios (*Rattus norvegicus* — rato de esgoto; *Rattus rattus* — rato de telhados; *Mus musculus* — camundongos), a peste hoje se encontra no Brasil restrita a certos focos silvestres do Piauí, Ceará, Pernambuco, Bahia, Alagoas, norte de Minas e Rio de Janeiro (Teresópolis-Friburgo). Um total de 716 casos foram notificados nos anos de 1974 e 1975.

No Brasil, no período de 1980/1993, foram registrados 736 casos, com predominância para os Estados do Ceará (393), Bahia (274) e Paraíba (54).

A *Yersinia pestis* é um bacilo Gram-negativo, extremamente patogênico para ratos, camundongos, cobaias, coelhos, macacos e homem. É capaz de sobreviver e conservar sua infectividade em fezes dessecadas de pulga, no solo e ninho de animais por longo tempo (cinco a 16 meses).

Há evidências de que animais de estimação atuem também na transmissão, pelas pulgas de roedores infectados que eventualmente possam albergar. Em felinos, a doença também pode ser contraída por ingestão de roedores e coelhos infectados.

Em geral, a doença humana ocorre após um surto da doença entre os ratos. O aparecimento de numerosos ratos mortos é o primeiro sinal de peste, que deve ser tomado como alarma. Após a mortalidade dos ratos, as pulgas, necessitando de alimentos, procuram outros hospedeiros. Em certas regiões rurais do Nordeste, hospedeiros silvestres são atraídos para o interior ou proximidades das residências (paióis abertos, casas de farinha), que abrigam algum cereal colhido e armazenado sob a forma de grãos. Desta forma, os roedores silvestres e/ou campestres, bem como suas pulgas, são postos em contato íntimo com os moradores. Todavia, mais freqüentemente, as pulgas de roedores silvestres (*Polygenis* spp), intercambiando de hospedeiros, podem trazer a peste do meio rural ou silvestre para roedores domésticos. Estes, com suas pulgas próprias (*Xenopsylla cheopis*), mantêm a peste na zona urbana e/ou periurbana. Atingindo o homem, a pulga pode infectá-lo através da picada; isto é, pela inoculação do bacilo (Fig. 49.1). Alcançando a via linfática, os bacilos são levados até os linfonodos regionais onde produzem uma inflamação dolorosa, denominada bubão — forma bubônica. Deste ponto os bacilos podem cair na corrente sangüínea, atingindo vários órgãos (pulmões, fígado, baço, meninges etc.). A forma pneumônica pode ser adquirida dessa maneira ou por inalação de perdigotos e esputos provenientes de um paciente já com lesões pulmonares. A forma pulmonar é a mais grave, com letalidade próxima dos 100%. Outras formas clínicas conhecidas são: a forma septicêmica — menos freqüente, ocorrendo na fase terminal da peste bubônica ou pulmonar; forma ambulatória — também denominada "peste minor" —, que é uma forma abortiva da bubônica, com adenopatia mais discreta e pouco dolorosa, tendendo à cura completa.

Uma razoável estimativa da infectibilidade pestosa em determinadas regiões poderá ser proporcionada através da observação da relação pulga/rato — índice pulicidianos. O índice pulicidiano global diz respeito à quantidade de pulgas em ratos, enquanto o índice pulicidiano específico trata da qualidade das pulgas capturadas. Geralmente, o índice específico mais utilizado é o *cheopis*, enquanto o número máximo de pulgas tolerado em ratos (p. ex., média mensal durante o período de um ano) é cinco. Desta forma, toda vez que a média de pulgas em ratos for superior a *cinco*, e a pulga prevalente for *X. cheopis*, a coletividade estará altamente exposta à infecção. Ultimamente, tem-se admitido um índice *cheopis* crítico de um (total de *X. cheopis*/total de ratos), segundo o qual, medidas de controle, em especial desinsetização, devem ser implementadas.

A profilaxia consiste no combate sistemático aos ratos e ao transmissor habitual, isto é, a *Xenopsylla cheopis*, através de medidas como desratização e despulização. A antiratização pode ser também empregada, tendo-se em vista o afastamento dos roedores da habitação humana ou tornando-a inadequada para a colonização dos mesmos (impermeabilização dos pisos e rodapés, blindagem de embarcações e de prédios, limpeza e queima do lixo, acondicionamento dos gêneros alimentícios etc.). Além disso, em caso de surtos, pode-se empregar a vacinação em massa.

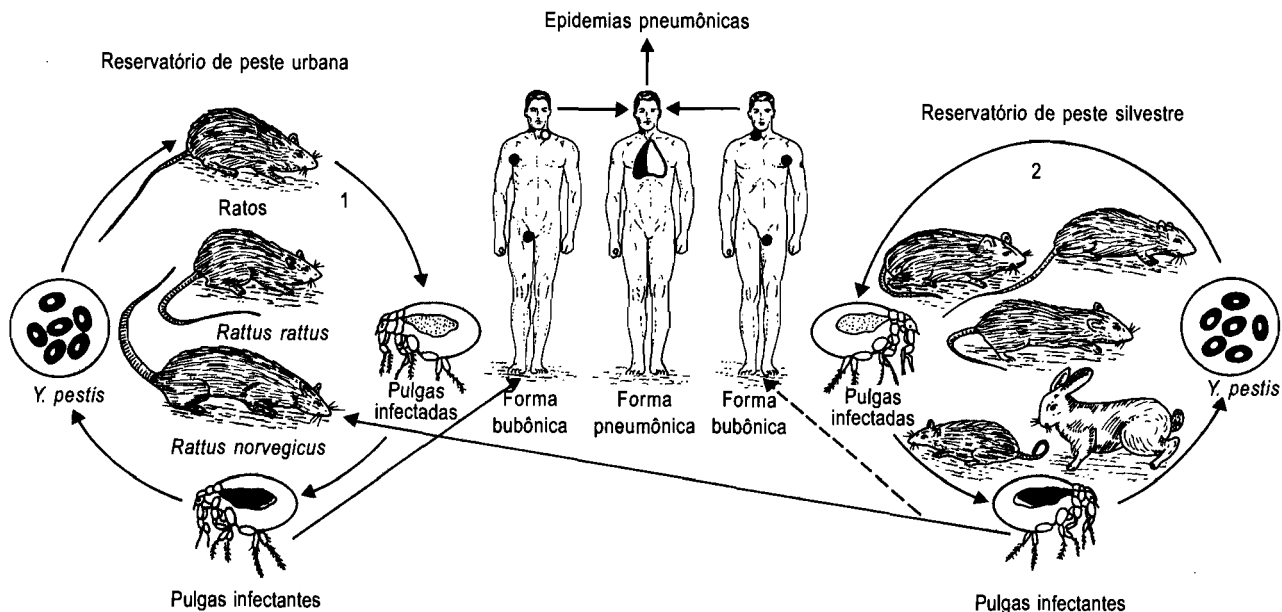



Fig. 49.1 — *Cadeia epidemiológia da peste: 1) peste urbana: transmissão da Yersinia pestis ao homem pela picada de* Xenopsylla cheopis; *2) peste rural ou silvestre: manutenção da Y. pestise entre roedores silvestres (comum) e transmissão do bacilo ao homem pela picada de* Polygenis spp *(ocasional, seta pontilhada); 3) transmissão da peste de roedores silvestres e domésticos. A passagem de Polygenis spp para roedores domésticos é mais freqüente do que a passagem de* X. cheopis *para roedores silvestres (modificado de Endemias Rurais — métodos de trabalho adotados pelo DNERU — Rio de Janeiro, 1968).*

Quanto ao tratamento, é relativamente fácil, uma vez que o bacilo da peste é muito sensível à estreptomicina e sulfas.

MORFOLOGIA

As pulgas são insetos pequenos — 1 a 3mm —, de cor castanho-escuro e corpo achatado lateralmente (para facilitar a locomoção entre os pêlos). São ápteras; o último par de pernas é adaptado para saltar, o que lhes permite dar pulos extraordinários, de várias vezes o seu tamanho. Apresentam aparelho bucal do tipo picador-sugador. Os machos, além de serem menores que as fêmeas, diferenciam-se destas pela morfologia dos órgãos genitais: enquanto neles a extremidade posterior que alberga o órgão copulador espiralado é pontuda e voltada para cima, nas fêmeas a extremidade posterior é arredondada, exibindo uma estrutura visível após clarificação entre os segmentos VII e VIII do abdome — espermateca — de paredes quitinizadas e com função de reservatório de espermatozóides (Fig. 49.2B). As pulgas possuem numerosas cerdas, de grande importância taxonômica. Dessas, as mais úteis para nós são as localizadas na cabeça, atrás das antenas, e as mais espessas, em forma de pente — ctenídio — presentes junto do aparelho bucal (gena) e no pronoto. Nas Figs. 49.2 e 49.3 são mostrados os detalhes mais importantes da morfologia desses insetos.

BIOLOGIA

As pulgas adultas são hematófagas obrigatórias. As larvas, que vivem no solo (frestas de assoalho) ou ninhos de animais, alimentam-se de dejeções ressecadas (sangue e fezes semidigeridas) das pulgas adultas. Cada espécie de pulga tem um hospedeiro próprio, mas podem sugar outro animal, caso falte o seu preferido. Daí a possibilidade de transmissão de peste e outras doenças ao homem. A longevidade das pulgas é muito variável, dependendo da espécie, da atividade, da temperatura e umidade ambiente e do estado alimentar. Assim, certos experimentos sobre longevidade de algumas pulgas, alimentadas ou sem alimento, proporcionaram os seguintes resultados: *X. cheopis* (pulga do rato): alimentada, vive 100 dias; sem alimento, 38 dias; *Pulex irritans* (pulga do homem): alimentada, 513 dias; sem alimento, 125 dias; *Ctenophalides canis* (pulga do cão e do gato): alimentada, 234 dias; sem alimento, 58 dias. A resistência ao

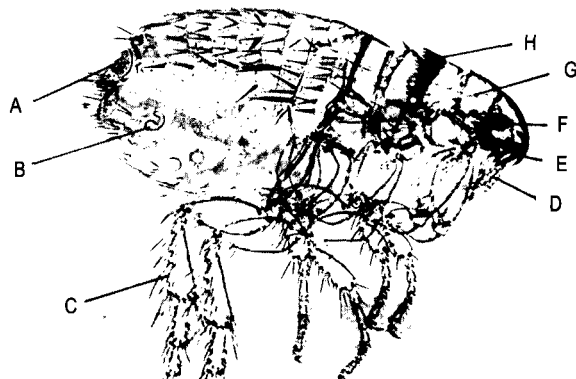



Fig. 49.2 — Ctenocephalides felis felis — *fêmea: A) sensilium; B) espermateca; C) tíbia posterior; D) peças bucais (palpos maxilares); E) ctenídio genal; F) olho; G) cerdas pós-antenais; H) ctenídio pronotal.*

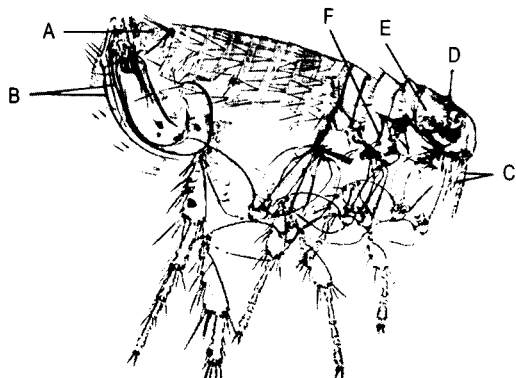



Fig. 49.3 — Xenopsylla cheopis — *macho: A) sensilium; B) órgão copulador (pênis ou edeago); C) pecas bucais (palpos maxilares e maxilas); D) atena; E) cerdas pós-antenais; F) sutura mesopleural.*

jejum é explicada pelo fato de a pulga permanecer imóvel (sem gastar energia) junto ao local em que emergiu da pupa, até que passe perto dela um hospedeiro descuidado.

Cada refeição da pulga demora cerca de dez minutos, alimentando-se duas a três vezes por dia. A hematofagia é exercida tanto de dia como de noite, e é fundamental para a oviposição das fêmeas. Após o repasto, a pulga expele gotículas de sangue pelo ânus, muitas vezes misturado com fezes (essas gotículas ressecadas na roupa ou nos pêlos de animais são indicativas da presença desses insetos). Interessante que o sangue ingerido pelas pulgas do hospedeiro normal é digerido mais depressa que o dos não-usuais. Os estímulos responsáveis para que as pulgas encontrem seus hospedeiros são, principalmente, os visuais, os térmicos e os olfatórios.

Ciclo Biológico

Em geral, a cópula é realizada pouco depois que os insetos emergem dos pupários, e a fêmea é que cavalga o macho. Após a fecundação, a fêmea necessita de repasto sangüíneo para começar a ovipor. As fases evolutivas das pulgas são: ovo, larva I, larva II, larva III, pupa e adulto (Figs. 49.4 e 49.5). São, portanto, insetos que têm metamorfose completa — holometábolos.

Tabela 49.1
Principais Famílias, Gêneros e Espécies de Siphonaptera de Importância Médica

Ordem	Famílias	Gêneros	Espécies
		Pulex	P. irritans
			X. cheopis
	Pulicidae	Xenopsylla	X. brasiliensis
Siphonaptera		Ctenocephalides	C. canis
			C. felis
			P. bohlsi
	Rhopalopsyllidae	Polygenis	P. tripus
	Tungidae	Tunga	T. penetrans

Cada pulga, dependendo da espécie, põe parceladamente seis ou mais ovos, perfazendo 500 a 600 em toda a sua vida. Em temperatura de 23-26°C e umidade relativa do ar elevada, a eclosão do ovo ocorre dentro de 1-3 dias. A larva III tece um casulo em volta de si, após imobilização e esvaziamento dos intestinos (pré-pupa) para transformar-se em pupa. O período de pupa até a libertação do adulto demora cerca de 5-10 dias em temperatura de 26°C; em temperaturas mais baixas (10°C), pode chegar a 200 dias.

CLASSIFICAÇÃO

Das oito famílias de pulgas existentes no Brasil, apenas três apresentam espécies de importância médica (Tabela 49.1).

ESPÉCIES PRINCIPAIS

Alguns caracteres morfológicos e biológicos que permitem a diferenciação das espécies de importância médica, são dados a seguir:

Pulex irritans: é a pulga que mais freqüentemente ataca o homem, embora também se alimente de outros hospedeiros; é cosmopolita e muito encontradiça em casas velhas e cinemas. Não é boa transmissora da peste bubônica. Sua picada pode causar em pessoas mais sensíveis uma reação dérmica generalizada — pulicose. É muito semelhante às duas espécies seguintes, diferenciando-se delas por:

- apresentar uma única cerca no occipício (parte posterior da cabeça) (Fig. 49.6B);
- mesopleura não-dividida (Fig. 49.6B);
- forma da espermateca, nos exemplares fêmeas (Fig. 49.7A).

Xenopsylla cheopis: é a pulga dos ratos domésticos e comensais. É cosmopolita e a principal espécie transmissora da peste bubônica entre roedores domésticos, podendo depois passar destes para os homens. *X. cheopis* é espécie prevalente sobre *X. brasiliensis*, em todo o Brasil, com exceção do Estado de São Paulo. As duas espécies de *Xenopsylla* podem ser diferenciadas entre si pela forma das espermatecas (fêmeas) (Figs. 49.7B e C) e implantação das cerdas próximas a um órgão característico — "sensilium" —

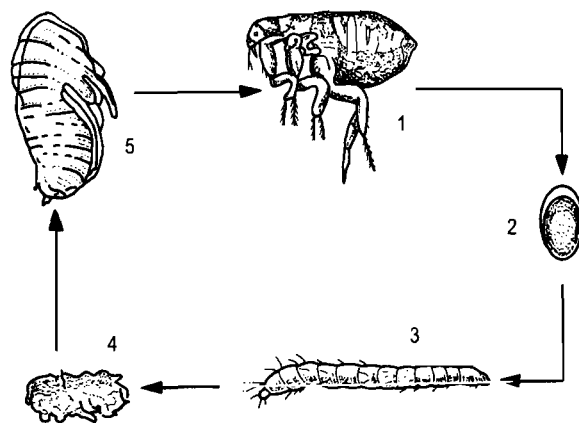



Fig. 49.4 — *Ciclo de uma pulga: 1) fêmea grávida faz oviposição no solo; 2) ovo; 3) larva; 4) larva alimenta-se de detritos orgânicos; 5) pupa (adaptado de Brown, 1964).*

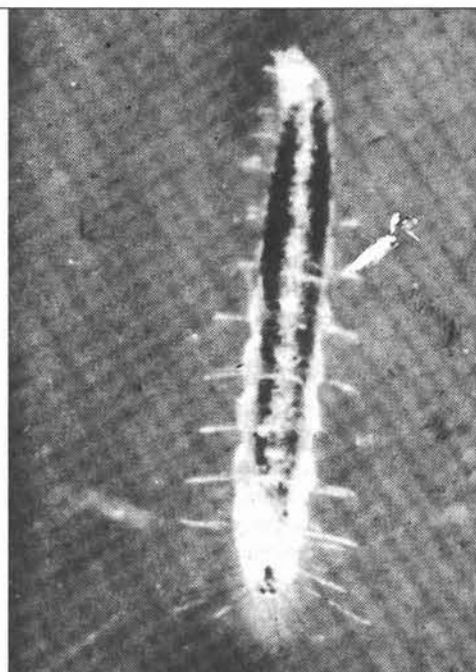
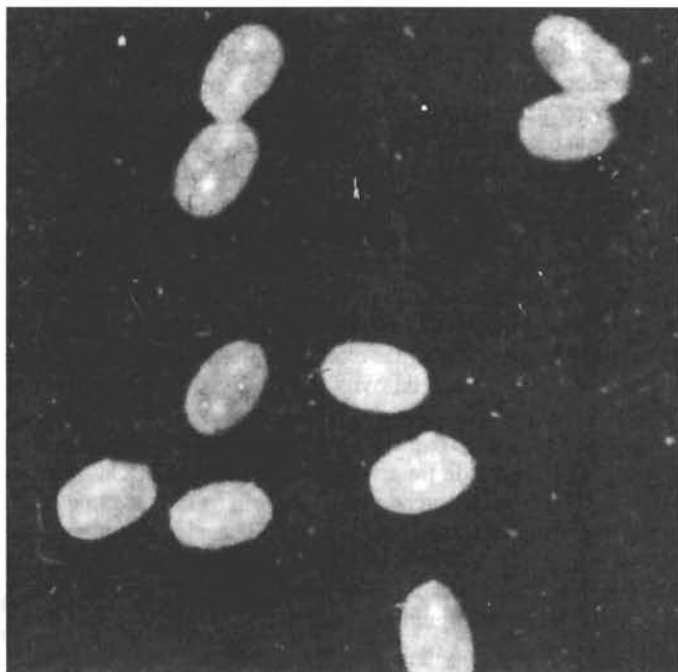



Fig. 49.5 — Ctenocephalides felis felis: *ovos e larva de 2º estádio (aumento 133,2X) (fotos gentilmente cedidas pelo Prof. Mário de Maria).*

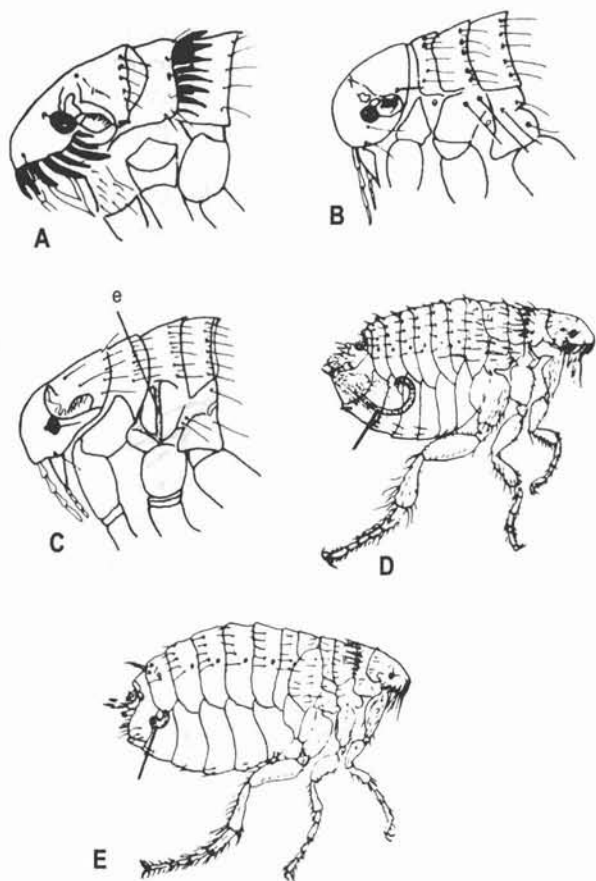



Fig. 49.6 — *A)* Ctenocephalides *sp; B)* Pulex irritans *(com apenas uma cerda no occipício); C) Xenopsylla cheopis (com cerdas no occipício formando um V); e) espessamento da mesopleura; D) macho de* Ctenocephalides *sp: a, pênis ou edeago; E) fêmea de* Ctenocephalides *sp; b, espermateca.*

(machos). A *X. cheopis* apresenta as seguintes características que a diferenciam da *P. irritans*:

- apresenta duas fileiras divergentes de cerdas no occipício (parte posterior da cabeça), cujos pontos de inserção formam a figura de um V (Fig. 49.6C);
- mesopleura dividida por uma sutura (Figs. 49.3F e 49.6C);
- morfologia das espermatecas (fêmeas) (Fig. 49.7).

Ctenocephalides felis e *Ctenocephalides canis*. São as pulgas de carnívoros, e freqüentemente podem ser encontradas parasitando indiferentemente cães e gatos. Apresentam dois ctenídios evidentes: genal e pronotal. Em certas regiões do Brasil, *C. felis* é a principal espécie de pulga que parasita cães. Ambas espécies podem, não raro, picar o homem. Em algumas regiões do mundo, *C. felis* é também a pulga mais encontrada no interior de certas habitações. A diferenciação entre as duas espécies pode ser feita pelo ctenídio genal: o primeiro dente é bem menor que o segundo, em fêmeas de *C. canis*, e um pouco menor que o segundo, em fêmeas de *C. felis*. Todavia, as diferenças mais notáveis entre as duas espécies são proporcionadas pela quetotaxia do metepisterno (metapleura) e da tíbia posterior (Fig. 49.8). Das quatro subespécies de *C. felis* existentes no mundo, apenas uma ocorre no Brasil: *C. felis felis*.

Polygenis spp. São as pulgas de roedores silvestres, mantenedoras da peste silvestre nas Américas. Quase 50% das pulgas existentes no Brasil pertencem ao gênero *Polygenis*. As espécies mais freqüentes na zona de peste endêmica do Brasil, isto é, região Nordeste e parte da Sudeste, são *P. bohlsi* e *P. tripus*. As várias espécies de *Polygenis* podem ser diagnosticadas pela morfologia das genitálias; porém, todas elas apresentam em comum as seguintes características que as diferenciam das demais espécies de pulgas citadas neste trabalho (sobretudo as desprovidas de ctenídios):

- três fileiras de cerdas no occipício;
- duas fileiras de cerdas no abdome;
- pênis ou edeago bastante característico pelo fato de ser enrolado e exibindo várias voltas (machos);
- formas das espermatecas (fêmeas) (Fig. 49.7F).

Tunga penetrans. É o "bicho-de-pé", também chamado de "bicho-de-porco" e "bicho-de-cachorro". Apesar de ambos os sexos serem hematófagos, apenas a fêmea é que penetra nos tecidos alimentando-se de líquido tissular e sangue e se enchendo de ovos, tomando uma forma hipertrofiada, denominada meosoma. É a menor espécie de pulga conhecida (1mm). Tudo indica que essa espécie é originária da América, tendo posteriormente atingido a África. Os hospedeiros atacados mais freqüentemente são: porco, homem, cão e gato. No homem, prefere penetrar principalmente na sola plantar, calcanhar, cantos dos dedos (dos pés e mãos) e raramente no escroto, ânus e pálpebras. Quando as lesões cutâneas são numerosas, próximas entre si e localizadas na borda do calcanhar, recebem a denominação "favo de mel". Machos e fêmeas permanecem em locais secos, próximos de chiqueiros, montes de esterco e no peridomicílio (jardins, hortas). Em geral, a disseminação desta espécie é feita através de dois mecanismos principais: 1) ovos, larvas, pupas ou adultos são disseminados com o esterco oriundo de sítios e fazendas, comprado com a finalidade de se adubar hortas e jardins; o esterco, ao chegar no domicílio e contendo as diversas formas da pulga, passa a ser um novo foco da mesma; 2) cães vadios (ou mesmo gatos) parasitados por fêmeas grávidas de *T. penetrans* durante suas andanças podem disseminar ovos da pulga que, se caírem em ambiente propício, darão origem a formas adultas.

Fig. 49.7 — *Espermatecas das fêmeas de algumas espécies de pulgas: A)* Pulex irritans; *B)* Xenopsylla cheopis; *C)* Xenopsylla brasiliensis; *D)* Ctenocephalides felis felis; *E)* Ctenocephalides canis; *F)* Polygenis tripus.

Após a cópula, a fêmea procura um hospedeiro e penetra ativamente no local escolhido. Permanece com a cabeça e o corpo mergulhados nos tecidos, deixando para fora apenas a extremidade posterior que contém a abertura genital, o ânus e os estigmas respiratórios (Fig. 49.9). Em alguns dias, começa a aumentar o abdome despropositadamente: é que ele está repleto de ovos (cerca de 100), eliminando-os como balas de canhão. Ao fim de alguns dias (15, mais ou menos), todos os ovos estão eliminados e a fêmea morre e sai ou é destruída pela reação do hospedeiro. Os ovos no chão úmido e sombreado darão origem às larvas que passam por apenas dois estágios (as demais espécies de pulgas passam por três estágios larvares). As larvas dão origem às pupas e, essas, aos adultos. Cerca de 20 a 30 dias após a oviposição, já surgem os adultos.

As fêmeas, ao penetrarem, provocam um prurido intenso. Depois de grávidas, continua o prurido e, às vezes, dor. Em infestações múltiplas pode dificultar a movimentação do hospedeiro. O maior perigo da tungíase é a veiculação mecânica de tétano (*Clostridium tetani*), micoses (*Paracoccidioides brasiliensis*), gangrena gasosa (*Clostridium perfringens*). As lesões iniciais podem servir também como porta de entrada para outros agentes bacterianos.

Morfologicamente, machos e fêmeas não-hipertrofiadas podem ser diferenciados das demais espécies de pulgas por:

- apresentarem o conjunto formado pelos três segmentos torácicos mais curto que o primeiro segmento abdominal (Fig. 49.10B);

Fig. 49.8 — *Quetotaxia da tíbia posterior das espécies de Ctenocephalides: A)* Ctenocephalides felis felis*: c = uma única cerda dorsal forte, entre os entalhes mediano e apical; B)* Ctenocephalides canis*: c = duas cerdas dorsais forte,s entre os entalhes mediano e apical. (Adaptado de Hopkins & Rothschild, 1953; as cerdas da face externa não estão representadas.)*

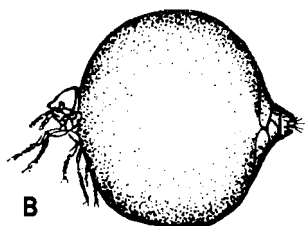
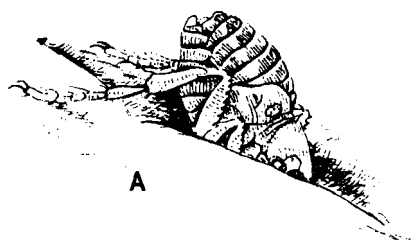



Fig. 49.9 — Tunga penetrans: *A) fêmea penetrando na pele; B) fêmea grávida, repleta de ovos.*

- lacínias serrilhadas, situadas ântero-inferiormente na cabeça (Fig. 49.10C);
- fêmeas não-hipertrofiadas apresentam ainda os últimos quatro pares de espiráculos abdominais bem desenvolvidos;
- fronte com tubérculo pronunciado (Fig. 49.10B e C).

Tratamento

Após a desinfecção local com álcool iodado, com uma agulha previamente esterilizada, fazer pequenas dilacerações na pele, circundando a tumoração. É necessário muito cuidado para não aprofundar a agulha, o que iria provocar dor e romper a pulga. Após incisão completa da pele, retirar o bicho-de-pé, puxando-o com os dedos polegar e indicador, que funcionam como pinça. Esta não deve ser usada, para não romper o parasito. Depois de retirado, o mesmo é colocado no fogo ou em álcool (para destruir os ovos); faz-se a aplicação de bacteriostático oxidante no orifício deixado (mertiolato).

Em caso de parasitismo múltiplo, recomenda-se passar pomada mercurial, que matará todas as pulgas; em seguida, as mesmas serão retiradas cuidadosamente.

Profilaxia

Andar calçado e, ao trabalhar com esterco, usar luvas. Aplicação de malathion e piretróides (K-othrine) em chiqueiros destrói o principal foco. Em caso da fonte de *Tunga* ser o esterco (comprado para jardinagem ou amontoado para posterior utilização), recomenda-se pulverizar inseticida (malathion ou piretróide) sobre o mesmo e em sua periferia.

Para pessoas que lidam em áreas infestadas, recomenda-se a vacinação antitetânica.

CONTROLE

Na ordem Siphonaptera, nenhuma das espécies é exclusiva do homem. As que dele se alimentam exercem, também a hematofagia sobre outros animais, domésticos ou silvestres. Conseqüentemente, o combate às pulgas deve ser efetuado em três diferentes níveis ou hábitats: sobre os animais domésticos parasitados, no interior das habitações infestadas e no ambiente peridomiciliar (quintais, lotes vagos, canis, abrigos de animais, terrenos baldios etc.).

Em todos esses ambientes, o controle pode ser efetuado através de métodos mecânicos (ou naturais) e químicos.

Métodos Mecânicos

Sobre Animais Domésticos (Cães e Gatos)

- Catação manual do ectoparasito — após inspeção da pelagem e conseqüente reconhecimento de adultos,

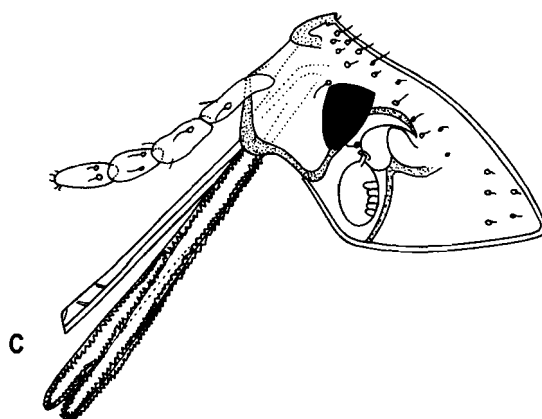
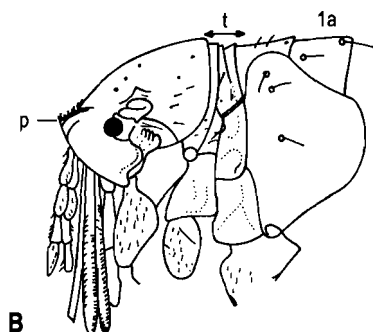
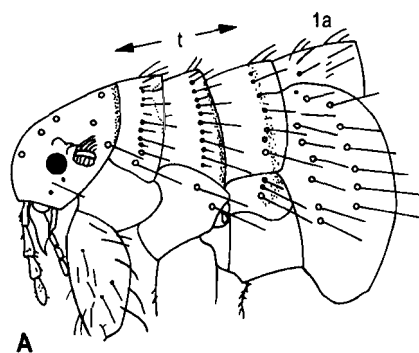



Fig. 49.10 — *Diferenciação morfológica entre Pulicidae e Tungidae: A)* Pulex irritans: *t = tórax; 1a = primeiro segmento abdominal; B)* Tunga penetrans: *t = tórax; 1a = primeiro segmento abdominal; p = tubérculo frontal; C)* Tunga penetrans: *cabeça com peças bucais apresentando lacínias serrilhadas.*

ovos e fezes. O prurido incessante, acompanhado ou não de dermatite alérgica, é um meio auxiliar de diagnóstico da pulicose. O exame de fezes também pode evidenciar a infestação, uma vez que, pelo hábito de *grooming* (catação), as pulgas ingeridas por tais animais não são por eles digeridas;
- lavagem da pelagem — sobretudo quando realizada através de jato forte ou quando se mergulha o animal em recipiente adequado. As lavagens com óleos imobilizam as pulgas, retendo-as na pelagem do hospedeiro. o que facilita o processo de catação manual, se realizado logo em seguida;
- escovação ou penteação freqüente — as espécies *C. felis* e *C. canis*, por apresentarem ctenídios, aderem firmemente à pelagem dos hospedeiros. O processo torna-se mais eficaz quando um pente fino (32 dentes por polegada) for utilizado posteriormente à untura da pelagem. Recomendado para animais de pêlos curtos ou médios.

No Interior das Habitações

- Varreção cuidadosa da casa e posterior incineração da varredura — quando efetuada repetidamente (se possível, diariamente), promove um controle relativo;
- uso de aspiradores de pó — recolhem não apenas ovos, larvas e pupas, mas, também, fezes de pulgas e outros nutrientes orgânicos necessários à alimentação das larvas;
- lavagem do piso dos domicílios — mais eficaz se realizada com água quente e xampu que, em se tratando de carpete, limpa melhor as fibras, facilitando a penetração de inseticidas, caso algum destes venha a ser empregado posteriormente;
- lavagem freqüente da "cama" do animal — representada por panos, trapos, esteiras e similares que o animal utiliza para dormir ou repousar.

No Ambiente Peridomiciliar

- Varreção freqüente do canil e outros abrigos, com posterior incineração da varredura;

Fig. 49.11 — Tunga penetrans *grávida (bicho-de-pé) no dedo; notar os últimos segmentos abdominais exteriorizados que é a porção enegrecida no centro.*

- impedir a veiculação de esterco e matéria orgânica para adubo;
- manejo da vegetação — através de poda e retirada de ervas e arbustos localizados nas proximidades das casas dos animais ou ao longo de suas trilhas incluídas no percurso de rotina;
- manejo do solo — através da rotação e revolvimento de terra, de modo a interferir nas condições habituais de temperatura e umidade, essenciais ao desenvolvimento das larvas;
- impedir o contato ou intercâmbio do animal com outros externos ao domicílio: animais vadios de mesma espécie ou itinerantes de outras espécies (roedores sinantrópicos e campestres, marsupiais etc.).

Métodos Químicos

Para o combate às pulgas, vários inseticidas, pertencentes a diferentes grupos químicos, encontram-se atualmente em uso, por todo o mundo: organoclorados, organofosforados, carbamatos, produtos naturais (piretrina, rotenona) e piretróides sintéticos. Outros produtos, os reguladores de crescimento (IGRs = *insect growth regulators*) e os inibidores de desenvolvimento, embora não classificados propriamente com inseticidas, atuam com a mesma finalidade. Nem todos os inseticidas e similares estão, todavia, disponíveis no mercado brasileiro, em face das restrições de uso, limitações de custo e período de testes experimentais.

Organoclorados como o DDT e lindane, embora até recentemente preconizados pela OMS para o controle de pulgas, já estão ultrapassados, em virtude do efeito relativo advindo da resistência adquirida e das restrições atuais de toxicidade.

Os organofosforados podem ser utilizados para o controle de pulgas, tanto no interior dos domicílios como no ambiente peridomiciliar, destacando-se entre eles o malathion, o chlorpyrifos, o diazinon e o propetamphos, este último com considerável atividade residual e fotoestabilidade, sendo, portanto, o mais recomendado para aplicações extradomiciliares. Quando aplicados diretamente sobre animais domésticos, a operação deve ser cuidadosa, uma vez que atuam como inibidores da enzima acetilcolinesterase.

Embora disponíveis comercialmente sob várias formulações (talco, xampu, sabão) para tratamento de animais domésticos (coumaphos, metriphonato), o uso mais freqüente tem sido através de coleiras impregnadas, com o inseticida agindo por via sistêmica em caráter preventivo: fenthion, chlorpyrifos, dichlorvos (este último, atualmente proibido nos EUA para uso direto em animais e em caráter restrito para utilização em residências).

Na categoria dos carbamatos incluem-se o carbaryl (Neocid), o propoxur e o bendiocarb, os dois últimos determinando efeitos mais tóxicos, embora apresentando uma boa ação residual. Disponíveis no mercado sob a forma de pó ou talco, xampu e sabão, não obstante algumas coleiras antipulgas apresentarem o propoxur como princípio ativo.

Entre os compostos sulfurados, inclui-se o monossulfeto de tetraetiltiuram, usado sob a forma de sabão ou loção para controle exclusivo de pulgas e outros ectoparasitos em animais infestados.

As piretrinas e piretróides, embora apresentando um bom efeito letal (*knock down*), conferem menor poder residual. No Brasil, não apenas as piretrinas, mas sobretudo a deltametrina e a permetrina, entre os sintéticos (sabão, loção, xampu e *spray*), têm sido empregadas para o controle de pulgas em animais domésticos. Para o controle no interior dos domicílios, o K-othrine é o piretróide de eleição. A ação dos piretróides sintéticos é mais eficaz quando associada a outros inseticidas (efeito sinérgico), em geral organofosfados ou IGRs, conforme demonstrado em estudos recentes.

Ainda, recentemente, vários inseticidas para o controle de pulgas têm sido fabricados e empregados em diversos países, sob a forma de microencapsulados. O produto, geralmente uma piretrina ou um fosforado (diazinon, chlorpyrifos), sendo armazenado em microcápsulas de náilon ou poliuréia, garante uma liberação gradual e progressiva de seu princípio ativo, o que determina uma efetiva ação residual. Pode ser utilizado tanto no ambiente, quanto diretamente sobre o animal infestado, graças à relativa segurança do modo de elaboração.

Os reguladores de crescimento (IGRs), sendo substâncias análogas aos hormônios juvenis, atuam de modo a reproduzir os efeitos hormonais, podendo interromper ou inibir a metamorfose dos insetos, desde que aplicados em dosagens específicas a intervalos de tempo regulares. O tratamento das larvas e pupas de pulgas com IGRs provoca o desenvolvimento anormal do adulto, acarretando sua mortalidade. Nos EUA, duas dessas substâncias, o metopreno e o fenoxycarb, já se encontram disponíveis para uso, enquanto outras como o hidropreno encontram-se em fase experimental. Desde que os IGRs são fotodegradáveis, a sua utilização é limitada ao controle das infestações intradomiciliares. Apesar de não exercerem efeito direto sobre os adultos, apresentam boa eficácia sobre ovos, larvas e pupas, além de não serem tóxicos aos mamíferos.

Os inibidores de desenvolvimento têm no lufenuron o seu princípio ativo. Esta substância impede a formação de quitina nas larvas de primeiro estágio (apêndice cefálico rompedor de ovos), inviabilizando-as de eclosão. Administrado mensalmente por via oral em cães e gatos, e atuando como produto sistêmico, interrompe as infestações nos animais e no ambiente. Desde que seu efeito será observado apenas a partir da próxima geração de pulgas, ele tem sido, por isso, denominado vulgar e incorretamente "anticoncepcional de pulgas". O produto foi introduzido pela Ciba-Geigy (= Novartis) no mercado brasileiro, sob o nome "Program". Outros produtos empregados no controle de pulgas em cães e gatos são o Frontline (fipronil) e o Advantage (imidacloprid + cloronicotinil + nitroguanidina sintética), ambos com efeito residual além de 30 dias. O uso de boratos em carpetes apresenta bom resultado, pois alteram o processo alimentar das larvas.

Embora atualmente comercializados em certos países, os colares e outros artefatos ultra-sônicos não provaram ser eficazes para controle de pulgas. Desde que as pulgas são capazes de detectar o som na faixa de 100 a 10.000 quilohertz e que tais artefatos são fabricados para operar na freqüência de 40-50KHz, eles não repelem pulgas nem tampouco afetam o seu salto ou mesmo alteram a sua reprodução ou o seu desenvolvimento, conforme demonstrado em várias publicações. Diante disso, a sua comercialização tem sido considerada ilegal em vários estados norte-americanos.

Um programa de controle de pulgas, para ser qualificado como de boa qualidade, deverá envolver diferentes estratégias, através da utilização simultânea de métodos mecânicos e químicos. O tratamento das infestações nos animais domésticos deverá ser estendido ao ambiente e vice-versa. Seria, também, de fundamental importância saber que espécie(s) de pulga(s) constitui(em) o foco de infestação, tendo em vista as particularidades do ciclo biológico, longevidade, preferência e intercâmbio de hospedeiros, e veiculação de doenças. Assim, no caso de infestação por *X. cheopis*, medidas de vigilância e combate aos roedores (anti-ratização e desratização) devem ser tomadas paralelamente.

O controle químico requer cuidados, em face da toxicidade dos inseticidas. As formulações em uso para combate de pulgas em animais domésticos incluem sabão, xampu, pó, talco, loção e coleiras impregnadas. Desde que a maior parte dos inseticidas não atua sobre ovos e pupas de pulgas — não apenas devido à ação do princípio ativo, mas também em virtude da formulação empregada —, a aplicação deve ser repetida duas vezes, com um intervalo de uma semana. Quando polvilhado sobre o corpo do animal, o inseticida deverá ser mantido por meia hora; em seguida, lavar bem todo o pêlo do animal com água e sabão. O pó (talco) ou *spray*, quando aplicado na pelagem, deve ser aspergido rente à pele do animal, o que facilmente se consegue com o deslizamento de um pente fino no sentido inverso ao da implantação dos pêlos.

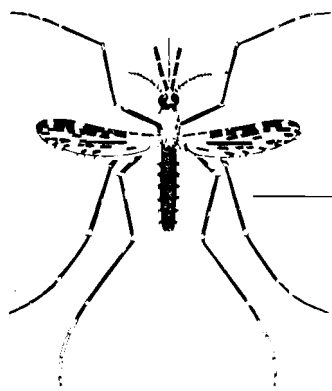
No interior dos domicílios, a aplicação do inseticida (polvilhamento, bombeamento) deverá ser direcionada às frestas do assoalho, cantos de paredes, carpetes, tapetes, panos e trapos onde habitualmente repousam os animais domésticos. A aplicação intradomiciliar envolve as seguintes medidas de segurança:

- retirar, previamente, as crianças e os animais de estimação (peixes, pássaros etc.) dos locais-alvo de tratamento;
- cobrir adequadamente todos os alimentos e utensílios de cozinha;
- retornar ao domicílio somente após completa ventilação.

O uso indiscriminado de inseticidas no interior do domicílio e no ambiente peridomiciliar requer experiência e cuidados. Conseqüentemente, uma boa medida poderá ser a prestação de serviços por parte de empresas profissionais de reconhecida competência.

Pesquisas relacionadas com o desenvolvimento de uma vacina antipulga (*C. felis felis*) encontram-se em andamento, porém com resultados conflitantes. O seu princípio baseia-se no emprego de antígenos da membrana do intestino de pulgas adultos como elemento imunizante.

Anoplura

50

Pedro Marcos Linardi

INTRODUÇÃO

Nessa ordem encontramos os insetos vulgarmente conhecidos como piolhos. São todos eles hematófagos, com metamorfose gradual — paurometábolos (ver Capítulo 38, Ciclo Biológico) — e parasitos de mamíferos.

Segundo orientação moderna, essa ordem apresenta cerca de 532 espécies distribuídas em 15 famílias, das quais apenas duas apresentam espécies que parasitam o homem: a) Pediculidae, com as espécies *Pediculus capitis* (Lineu, 1758) (= *Pediculus humanus humanus*), que é o piolho da cabeça e *Pediculus humanus* Lineu, 1758 (= *Pediculus humanus corporis*), que é o piolho do corpo ou "muquirana"; b) Pthiridae, com a espécie *Pthirus pubis* Lineu, 1758 (= *Phthirus pubis*), vulgarmente conhecida como "chato".

Esses insetos antigamente pululavam na espécie humana. Depois, com o progresso, higiene individual, troca diária de roupa para dormir, advento de inseticidas eficazes, os Anoplura tornaram-se bastante raros, sendo então mais encontrados nos mendigos e favelados.

Atualmente, existe novo surto do piolho da cabeça, em todo o mundo, atacando grande número de crianças em idade escolar e, às vezes, adultos de todas as classes sociais. Parece que os principais fatores que levaram ao aparecimento dessa epidemia tenham sido os seguintes: resistência do *P. capitis* aos inseticidas usuais, aumento da população humana e modificação dos hábitos sociais e afetivos, favorecendo o maior contato entre as pessoas (salas de aula cheias, transportes coletivos repletos e beijos faciais para cumprimentos), indiferença das autoridades com relação à infestação (ignorando-a ou considerando-a passivamente como inofensiva) e a falta de inspeção em determinados grupos, como, por exemplo, o de idade pré-escolar, que funcionariam como reservatórios. Já com o piolho do corpo, a explicação que justifica o não-aparecimento de novos surtos é que com o hábito de se trocar as roupas para dormir, os ovos do *P. humanus* presentes nas dobras das roupas resfriam e morrem.

Além do prurido intenso, esses insetos podem veicular o tifo exantemático (*Rickettsia prowazeki*), a febre das trincheiras (*Bartonella quintana* = *Rochalimaea quintana*) e a febre recorrente (*Borrelia recurrentis*). O tifo exantemático é transmitido pelas fezes e esmagamento dos pilhos e alguns surtos têm ocorrido recentemente em Burundi. A febre recorrente é transmitida pelo esmagamento dos insetos entre os dedos ou entre os dentes, sendo ainda uma doença comum na África Central e Oriental, especialmente entre as pessoas mais pobres e refugiados provenientes da Etiópia, podendo, assim, disseminar-se em virtude de futuros conflitos. A febre das trincheiras é uma infecção emergente, que se pensava ter desaparecido após as Guerras Mundiais. Essa doença tem sido recentemente identificada em cidades da França (Paris), EUA (Seattle) e Japão (Tóquio). A sua transmissão ocorre pela picada e fezes de piolhos do corpo. Já o tifo murino (tifo endêmico) entre os roedores é mantida por piolhos, mas entre os roedores e o homem a transmissão é feita por pulgas. A picada dos insetos provoca uma dermatite, causada pela reação do hospedeiro à saliva injetada ao início da hematofagia. O prurido intenso leva o paciente a arranhar a pele, abrindo a porta de entrada para germes patogênicos.

IMPORTÂNCIA

Chama-se pediculose à infestação por piolhos sugadores: pediculose do couro cabeludo e pediculose do corpo. A infestação determinada pelos "chatos" é denominada pitiríase, pitirose, fitiríase, fitirose, ou, impropriamente, "pediculose do púbis". Elas são caracterizadas por prurido, irritação da pele ou do couro cabeludo e infecções estafilocócicas secundárias (impetigo), podendo, também, determinar inflamação ganglionar satélite e alopecia. Quando infestações graves por piolho da cabeça estão associadas a más condições sociais e dietas inadequadas, as crianças parasitadas podem apresentar-se anêmicas pela deficiência de ferro subtraído pela hematofagia.

Suas conseqüências se fazem sentir sobre a criança, os pais e os professores. A criança sente-se psicologicamente mal pela condição de parasitada, não raro escondendo a infestação num sentimento de vergonha. Esta ocultação da parasitose — por parte da criança, da família ou de escolas e comunidades — tem garantido a sobrevivência dos pio-

lhos através dos tempos, realimentando a infestação. Os pais são também atingidos por este estigma, que pode dar idéia de falta de higiene em casa. Os educadores enfrentam o problema de evitar a transmissão da moléstia a outros alunos, isolando as crianças infestadas, enfrentando a situação desagradável de comunicar o fato aos pais e, até, em certos casos, serem levados a suspender as atividades escolares por alguns dias. Contudo, é a criança quem paga o tributo mais alto aos piolhos, através da hematofagia contínua, perturbação do sono pelo prurido incessante e, conseqüentemente, pela diminuição do rendimento escolar. Em altas infestações, a população de piolhos pode ultrapassar 1.000 indivíduos. Desde que no Brasil a automedicação costuma ser uma prática em larga escala, ela tem ocasionado — pelo fato de ser, por vezes, excessiva, incorreta, tóxica — alguns acidentes fatais.

A picada do inseto ocasiona, ainda, uma dermatite, causada pela reação do hospedeiro à saliva injetada ao início da hematófaga. O prurido leva o paciente a arranhar a pele, abrindo a porta de entrada para patógenos.

Como os piolhos são insetos altamente específicos aos seus hospedeiros, e por ocuparem diferentes territórios no corpo dos mesmos, o seu estudo abre importantes perspectivas para o esclarecimento da co-evolução hospedeiro/parasito, afinidades taxonômicas, geográficas e antropológicas e conseqüentemente da incessante busca às origens do homem!

MORFOLOGIA

São insetos pequenos, sem asas; aparelho bucal picador-sugador. As pernas são fortes e no tarso nota-se uma forte garra que se opõe a um processo na tíbia; esse conjunto (garra e processo tibial) forma uma pinça, com a qual o inseto fica firmemente "abraçado" ao pêlo (Fig. 50.2).

Os ovos são colocados aderidos aos pêlos ou às fibras e são conhecidos por lêndeas (Figs. 50.1 e 50.3). Elas são operculadas, de coloração branco-amarelada, medindo, aproximadamente, 0,8mm/0,3mm.

Na Fig. 50.1, poderemos ver os aspectos gerais desses insetos.

BIOLOGIA

Existem duas espécies de *Pediculus*, com comportamento biológico diferente. Uma delas ligeiramente maior (3,5mm de comprimento) vive no corpo, e outra, menor (3,0mm) vive na cabeça do homem. Além disso, enquanto a espécie que vive no corpo bota os ovos nas dobras das roupas, a outra bota-os na base dos pêlos da cabeça. À medida que os cabelos crescem, as lêndeas a eles aderidas vão também se afastando cada vez mais para a extremidade, de modo que as situadas além de 0,7cm da base do cabelo seriam lêndeas mortas ou já eclodidas, uma vez que os ovos necessitam do calor da cabeça para eclodir.

Os piolhos são insetos hematófagos obrigatórios em todos os estágios evolutivos e sexos. Alimentam-se várias vezes por dia.

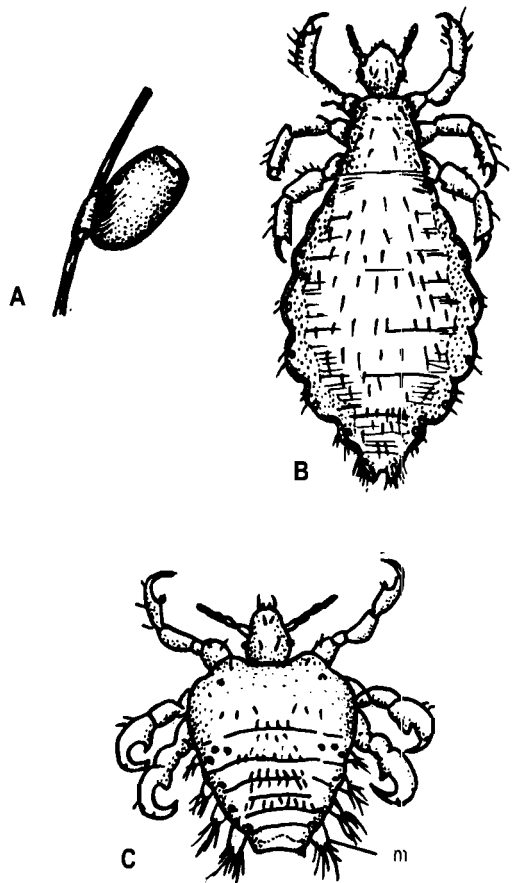



Fig. 50.1 — *A) Ovo (lêndea); B)* Pediculus capitis *fêmea; C)* Pthirus pubis *fêmea; m) metapódios (quatro de cada lado).*

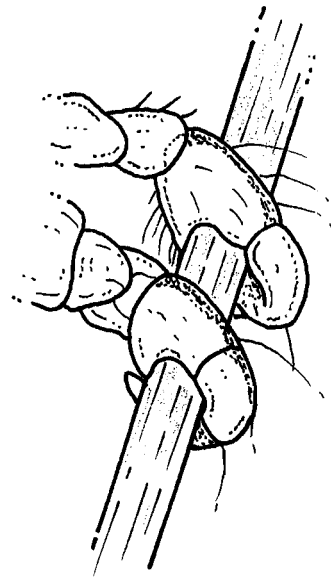



Fig. 50.2 — *Detalhe de um* Pediculus capitis *fixando-se a um pêlo.*

Ciclo Biológico

Ovo-eclosão-ninfa 1-muda-ninfa 2-muda-ninfa 3-muda-adulto. São, portanto, paurometábolos.

Cada fêmea de *P. capitis* bota cerca de 7-10 ovos diariamente e cerca de 200 ovos durante toda a vida; pode viver até 40 dias; fora do hospedeiro, sobrevive poucas horas e a viabilidade das lêndeas é também afetada. Já o *P. humanus*, em toda sua vida (três meses) bota cerca de 110 ovos. O ciclo completo passa pelas fases de ovo, ninfa I, II, III e adulto (paurometabolia — ver Capítulo 38 — Ciclo Biológico).

O período de incubação é de oito a nove dias. A incubação é feita pelo calor do corpo humano: de ninfa I até adulto, o ciclo demora cerca de 15 dias.

PREVALÊNCIA

Enquanto *P. humanus* é mais freqüente na população adulta, sobretudo aquela faixa marginalizada da sociedade (prostitutas, mendigos, prisioneiros), *P. capitis* é mais prevalente em crianças e jovens. A faixa etária predileta, em quase todo o mundo é de 6 a 13 anos, embora em Belo Horizonte o maior pico tenha sido observado entre 1 e 5 anos, seguido de outro pico secundário aos 8 anos.

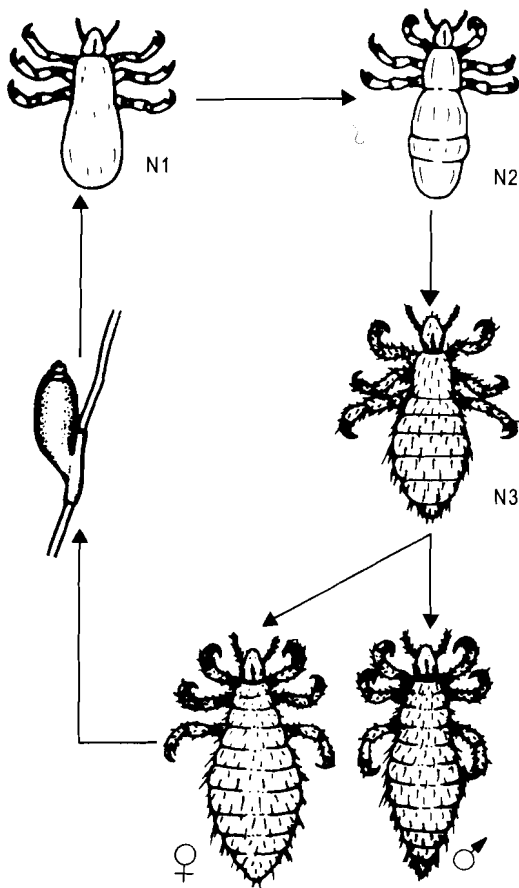



Fig. 50.3 — *Ciclo biológico do* Pediculus capitis: *incubação do ovo — oito a nove dias; de ninfa 1 até adulto — mais 15 dias.* N1, N2, N3 — *ninfas de 1º, 2º e 3º estádios.*

Quando o hospedeiro troca de roupa, ou corta o cabelo rente, haverá esfriamento dos ovos que, então, morrerão. Por isso *P. humanus* é mais comum nos países de clima frio ou em soldados durante a guerra, quando a troca de roupas é menos freqüente.

Para *P. capitis*, o sexo feminino é o mais afetado, em todas as faixas etárias (Fig. 50.4). Os índices de infestação são variáveis por raça humana, podendo estar relacionados não apenas com aspectos genéticos dos cabelos (forma e tipo), como também com hábitos culturais e *status* socioeconômico das comunidades (uso de óleos e cremes nos cabelos, catação e *pediculofagia*). Em Belo Horizonte, MG, a prevalência de *P. capitis* na população foi estimada entre 5-10%, a partir do estudo de amostras de cabelos contendo parasitos (adultos e lêndeas), recolhidas do chão de barbearias e salões de beleza. A infestação é mais prevalente no período de abril a setembro, com os maiores picos, respectivamente, em agosto e abril, concordantes com o início ou o reinício das atividades letivas, logo após o período de férias de cada semestre. Nos EUA, a infestação em negros é rara, enquanto na Malásia, os indianos são mais parasitados do que os malaios e estes, mais do que os europeus lá residentes.

Segundo autores recentes, a pediculose do couro cabeludo parece não estar relacionada com o tamanho dos cabelos, mais sim com o diâmetro e o espaçamento entre os fios de cabelo, preferindo os mais espessos e os mais densamente implantados. Assim, ao contrário da falsa crença de que "quanto mais cabelos... mais piolhos", seria de interesse enfatizar que *P. capitis* é um habitante normal do couro cabeludo e não dos cabelos.

Relativamente ao *P. pubis*, essa espécie tem biologia semelhante ao *P. capitis*, e vive nos pêlos da região pubiana. Em infestações maciças, podem ser encontrados em pêlos axilares, sobrancelhas e barba, e até mesmo em cabelos da cabeça. Em levantamentos recentes, 1% das crianças inglesas apresentou nas cabeças.

TRANSMISSÃO

Os piolhos são transmitidos principalmente por contato. A coabitação em locais apertados, os transportes coletivos abraços e brincadeiras infantis etc. facilitam a transmissão. Os "chatos" são transtimidos por contato sexual.

Os estímulos para que os piolhos mudem de hospedeiro são: temperatura, umidade e odor.

A transmissão de *Pediculus capitis* e *Pthirus pubis* por meio de ovos seria um evento pouco provável, enquanto a transmissão indireta dos adultos e ninfas via fômites (pentes, escovas, gorros, bonés, toucas, fronhas etc.), bastante limitada, tendo-se em vista a curta sobrevivência do inseto fora da cabeça ou do sítio de parasitismo. Entretanto, ambos os meios são válidos, em se tratando de *P. humanus* (vestes).

TRATAMENTO

Para a pediculose do corpo, recomenda-se retirar a roupa parasitada e mergulhá-la por duas horas em água fria contendo formol ou Lysoform. Esta operação deve ser repetida a cada quatro dias e em toda a família. Havendo lesões

cutâneas, estas devem ser tratadas com pomadas próprias, à base de corticóide. Caso essas lesões estejam infeccionadas, pode-se usar pomadas à base de antibióticos e dar banhos na pessoa com solução de permanganato de potássio em solução a 1:1.000.

O aquecimento das roupas de corpo e de cama a 70°C, durante uma hora, mata todos os piolhos encontrados. Para *P. humanus*, o inseticida de escolha é ainda o DDT a 10% polvilhado nas vestes, sendo eficaz naquelas populações de insetos ainda susceptíveis ao inseticida. O malathion e o lindane podem também ser utilizados como alternativos.

Para *P. capitis*, há sérias controvérsias sobre o uso de medicamentos no seu controle, porque as drogas utilizadas, sendo quase todas elas tóxicas, terão que ser direcionadas a uma área do corpo altamente vascularizadas que é a cabeça. Na clientela-alvo, constituída principalmente por público infantil (que coça instintiva e freqüentemente a cabeça e ainda leva os dedos à boca), poderá provocar ferimentos no couro cabeludo, facilitando ainda mais a absorção de inseticidas. Além do mais, para um determinado grupo de drogas, os piolhos já desenvolvem resistência apresentando, portanto, valor relativo e induzindo as pessoas a uma falsa sensação, tornando-as descuidadas com relação às práticas higiênicas pessoais.

Para outra corrente de pesquisadores, não se pode curar esta pediculose sem piolhicidas, principalmente em se tratando de infestações maciças ou de sucessivas reinfestações em ambientes promíscuos. Neste caso, havendo lesões na pele, a aplicação de piolhicidas só deverá ser feita após a remoção dos insetos e tratamento germicida.

Entre os métodos de controle natural poderiam ser citados:

1. Catação manual: com a destruição do inseto em seguida (preferencialmente ao fogo ou em imersão em frascos com álcool). Não é recomendável matá-los entre os dedos, pelos motivos anteriormente expostos com relação à transmissão de doenças. Esta atividade, quando realizada em mutirão, em escolas ou comunidades, apresenta-se altamente eficiente.

2. Penteação ou escovação freqüentes: com o objetivo de se retirar principalmente adultos e ninfas. Este método torna-se mais eficaz quando utilizado um pente especial, o pente-fino, que não apenas retira adultos e jovens, mas também mutila grande parte desses ectoparasitos. Quando utilizado para retirada das lêndeas, deve ser movimentado no sentido da extremidade para a base dos cabelos. Age também injuriando as lêndeas, impedindo-as de desenvolvimento.

3. Ar quente: proveniente de secador de cabelo e aplicado por alguns minutos, diariamente. Seu efeito é maior contra as lêndeas do que quanto aos adultos e jovens, já que aquelas são estacionárias nos cabelos.

4. Raspagens de cabeça: embora atuando eficazmente e causando sentimento de vergonha e hostilidade aos parasitados, é um método ainda, empregado em certas comunidade e de alto valor.

5. Corte curto dos cabelos: só apresentando valor se cortado até 8mm a partir do couro cabeludo.

6. Óleos, cremes, vaselina: quando usados nos cabelos, dificultam a sobrevivência do inseto, porque os fios de cabelo tornam-se escorregadios, agindo como obstáculo à aderência por parte das garras de adultos e ninfas ou dos cementos dos ovos. Quando o pente-fino for utilizado em cabelos previamente massageados em óleos e azeites, a eficácia será aumentada, porque tais substâncias imobilizam os insetos.

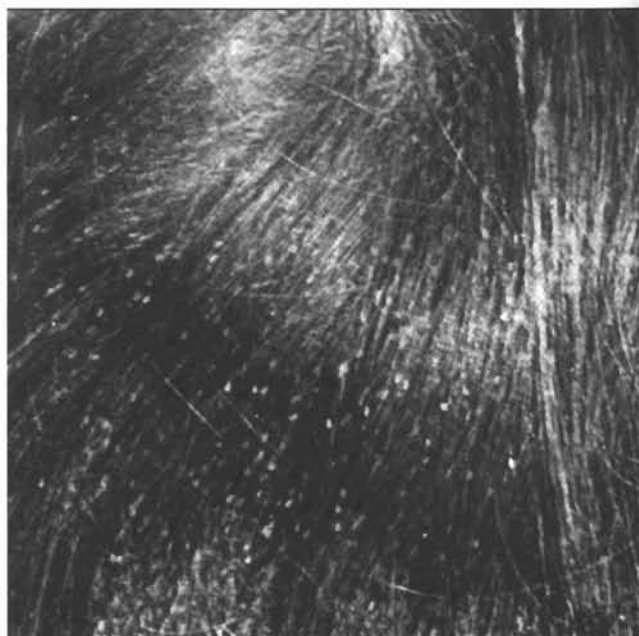



Fig. 50.4 — *Pediculose do couro cabeludo provocada pelo* Pediculus capitis, *notando-se grande quantidade de lêndeas (ovos) (segundo Atlas Schering das Dermatoses Tropicais, nº3 — Doenças Parasitárias).*

7. Solução salina: a aplicação de água + sal nos cabelos de indivíduos infestados, favorece a ocorrência de exosmose nas lêndeas e, conseqüentemente, sua morte.

Nenhuma substância conhecida é capaz de dissolver o cemento que liga os ovos ao cabelo sem prejuízos aos cabelos. Para alguns autores, a idéia de se utilizar ácido acético ou vinagre para esta finalidade é, portanto, falsa.

Ao se fazer uso de medicamento, para tratamento individual ou em massa, deve-se ter em mente que quanto mais antigo o emprego de um piolhicida, maior a probabilidade de se ter induzido alguma "resistência", em conseqüência de seleção natural. Alguns deles, depositando-se nos tecidos dos hospedeiros, exercem efeitos cumulativos consideráveis. O fator tempo é, portanto, importante para a avaliação dos riscos de um piolhicida.

Independentemente do seu valor terapêutico há, atualmente, as seguintes drogas disponíveis para tratamento:

1. Benzoato de benzila (Acarsan, Escabiol, Miticoçan, Pruridol): desaconselhado em caso de infecções secundárias no couro cabeludo.

2. Organoclorados (lindane, hexaclorocicloexano): é o isômero gama do BHC, cuja maior restrição é acumular-se nos tecidos adiposos e circular pelos diversos componentes das cadeias alimentares. Para alguns autores, pode causar ainda irritabilidade, inquietação, nervosismo, insônia, convulsões. Grande parte dos piolhicidas encontrados no mercado brasileiro apresenta o lindane como princípio ativo.

3. Compostos sulfurados: monossulfiram ou monossulfeto de tetraetiltiuram (Tetmosol).

4. Produtos de ervas medicinas (Piolendes).

5. Piretróides sintéticos: produtos mais recentes análogos ao piretro da flor do crisântemo e com pouca absorção pela pele: a) deltametrina (Deltacid); b) permetrina (Kwell); c) bioaletrina (Vapio).

6. Produtos usados em tratamentos sistêmicos: a) sulfametoxazol-trimetropina, atuando apenas sobre ninfas e adultos; b) ivermectina, altamente efetiva contra os adultos e ninfas e parcialmente eficaz contra as lêndeas.

Recentemente, ainda que realizada apenas em ensaios *ex-vivo*, alguma resistência a piretróides tem sido assinalada em alguns países (Reino Unido, Israel, República Tcheca e Argentina), sobretudo com relação à permetrina.

Esses mesmos medicamentos associados à catação manual, ar quente e raspagens podem ser utilizados também para o controle da *P. pubis*.

Qualquer que seja a droga utilizada, a sua formulação líquida (loção) será sempre mais vantajosa do que a de xampu ou sabão. Ela deve ser utilizada na seguinte seqüência:

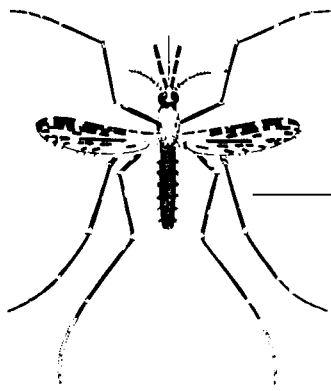
- aplicar o produto nas áreas afetadas;
- cobrir com toalha durante 30 minutos; em se tratando de piretróides, massagear com a ponta dos dedos, podendo deixar permanecer por um tempo mais longo;
- em seguida, lavar bem (sem arranhar a pele), com água e sabão.

O tempo de 20 a 30 minutos é suficiente para matar o inseto (*knock down*), mas não é suficiente para ser absorvido pela pele e intoxicar o hospedeiro.

Esta operação deve ser repetida até três vezes, com intervalo de cinco a sete dias, pois os ovos não sofrem ação do inseticida; nas aplicações seguintes, as ninfas perecerão. É necessário bastante cuidado ao usar-se o inseticida, pois são tóxicos e algumas pessoas podem apresentar reações alérgicas.

Há pouco tempo, um aparelho foi introduzido no mercado destinado ao controle de piolhos da cabeça. O produto, denominado "Robi Combi", age de modo natural, através da combinação de dois métodos:

a) por contato: permitindo a retirada e provocando injúrias aos insetos adultos, já que se trata de um pente (controle mecânico);

b) por choque elétrico: proporcionando a imobilização e morte do parasito, através de um baixo circuito de corrente (controle físico).

Classe Arachnida

51

José Oswaldo Costa
José Ramiro Botelho

INTRODUÇÃO

Os aracnídeos são artrópodes com o corpo fundido em cefalotórax e abdome, com quatro pares de patas e sem antenas. Na parte anterior, chamada gnatosoma, localizam-se as peças bucais: quelíceras e os palpos ou pedipalpos. As quelíceras possuem "pinças" em suas extremidades, utilizadas para cortar ou perfurar os tecidos. Nas aranhas, cada quelícera possui uma glândula peçonhenta e uma garra terminal. Os palpos ou pedipalpos são órgãos que auxiliam na alimentação. Nos escorpiões, as quelíceras terminam em fortes pinças, cuja função é segurar a presa. Em alguns ácaros, como nos carrapatos, existe ainda um órgão relacionado com os palpos e quelíceras — o hipóstomo, que auxilia na fixação do acarino aos tecidos do hospedeiro. A parte posterior chamada idiosoma, corresponde ao restante do corpo, onde estão inseridas as patas e podem ser vistos os orifícios genital, anal, estigmas respiratórios, placas, sulcos etc. (Fig. 51.1).

CLASSIFICAÇÃO

A classe Arachnida compreende as seguintes ordens de interesse médico e veterinário: Scorpiones — corpo alongado, com os segmentos anteriores mais longos do que os posteriores, cuja extremidade termina em um aguilhão curvo para inoculação de veneno. Escorpiões verdadeiros.

Araneida: prossoma separado nitidamente do opistosoma por uma constrição; quelíceras com um dente e glândulas de secreção venenosa. São as aranhas.

Acari: corpo fundido, achatado dorsoventralmente; peças bucais situadas na falsa cabeça ou gnatosoma. Os estigmas ou aberturas traqueais são geralmente abdominais. Inclui os carrapatos ou ixodídeos, os ácaros das sarnas, dos grãos e do pó domiciliar e ainda os "micuins" e "piolhinhos" de ninhos de aves.

ARANHAS

No Brasil, somente três gêneros de aranhas têm interesse médico:

Phoneutria (Armadeira)

De tamanho médio, com 3cm de comprimento; quando ameaçadas, colocam-se em posição de ataque. O seu casulo é branco e achatado e não faz teia. Vivem em arbustos, árvores, paredes rústicas, sob as cascas desprendidas dos troncos, em locas de pedras, refugiando-se da luz. Nos meses de maio a julho, época do acasalamento, machos e fêmeas penetram nos jardins, quintais, garagens e mesmo nas casas e se escondem durante o dia em sapatos, cortinas, atrás de móveis. A peçonha da armadeira é um complexo de diversas substâncias tóxicas, agindo no homem, principalmente sobre o sistema nervoso periférico e secundariamente sobre o sistema nervoso central. A sua picada é extremamente dolorosa e persiste durante algumas horas, irradiando-se por toda a região adjacente. Entre os sintomas observados, destacam-se: hipotensão, prostração, tonturas, vômitos, dispnéia, sudorese abundante, principalmente na região da nuca, aumento das secreções glandulares e espasmos. Crianças sempre correm grande perigo de vida, sen-

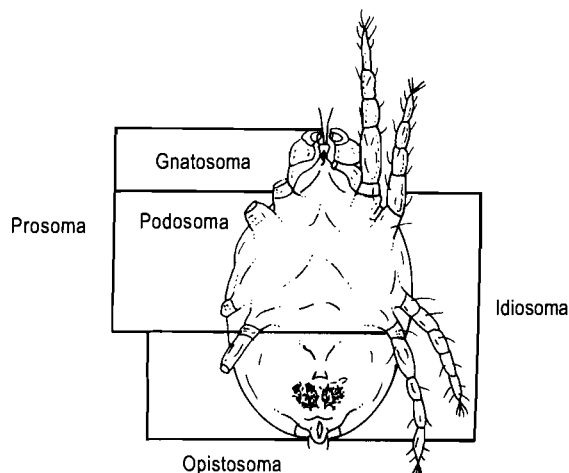



Fig. 51.1 — *Divisões do corpo dos Acari.*

do necessário tratamento nas primeiras horas. O tratamento é feito com soro antiaracnídico polivalente (5 a 10 ampolas), em dose única, por via endovenosa. A armadeira ocupa o primeiro lugar em agressividade entre todas as aranhas do mundo e cerca de 90% dos acidentes ocorrem no interior das residências.

Loxosceles (Aranha Marrom)

Aranha pequena, 1cm de comprimento, casulo semi-transparente, sedentária; suas teias são construídas em ambientes escuros, tais como: atrás de móveis, porões, quartos de despejo. Tem hábitos noturnos. Seu veneno é um dos mais ativos sobre o organismo humano. Uma única picada pode determinar a morte de uma criança ou mesmo de um adulto. A peçonha da *Loxosceles* é do tipo proteolítico e hemolítico, produzindo sintomatologia cutânea e renal. Dores intensas logo após o acidente são pouco freqüentes, mas costumam tornar-se muito fortes, às vezes lancinantes, depois de algumas horas, ou no decorrer do primeiro dia. Febre, náuseas, vômitos e, às vezes, diarréia, são relatados. A aplicação do soro nas primeiras 14 a 24 horas após o acidente previne a hemoglobinúria e as lesões renais.

Latrodectus (Viúva-negra)

Aranha pequena, 1cm de comprimento, um a quatro casulos brancos e construindo teia irregular. É cosmopolita, sedentária, anda pouco, arrastando o abdome. Vive em tocas, principalmente em campos de cultura. A peçonha da viúva-negra é uma neurotoxina de ação difusa sobre o sistema nervoso central, medula, nervos e músculos lisos. O latrodectismo caracteriza-se por dor aguda que se irradia por toda a área, angústia, irritabilidade, tremores, contrações na área da picada, que depois se generaliza; rigidez abdominal e torácica, delírio, alucinações, sudorese, lacrimejamento, reflexos exagerados, taquicardia, uremia, albuminúria, paralisia visceral, priapismo etc. O tratamento é à base de medicações antiálgicas e estimulantes. Os sinais de recuperação aparecem depois de alguns dias, em geral com grande fadiga, desânimo e prostração. Nos casos graves, emprega-se a soroterapia.

No período de 1988 e 1989, foram notificados ao Ministério da Saúde 4.636 acidentes atribuídos a aranhas. Destes, 60% foram causados por *Phoneutria*, 21% por *Loxosceles* e 0,21% por *Latrodectus*.

ESCORPIÕES

Os escorpiões são alongados, com pedipalpos grandes, terminados em pinça e abdome delgado, com 12 segmentos, contendo um aguilhão de veneno terminal, aguçado. Vivem em regiões quentes e secas, escondendo-se sob pedras ou em buracos rasos durante o dia, saindo à noite à procura de alimentos (baratas — principalmente — insetos, aranhas e os próprios escorpiões). A presa é agarrada pelos pedipalpos e rasgada lentamente pelas quelíceras; animais maiores são paralisados pela peçonha. Os pentes ventrais do abdome são órgãos tácteis. O acasalamento é precedido de uma dança de cortejamento. A fêmea é vivípara e os filhotes permanecem alguns dias sobre seu abdome. As duas espécies mais importantes são:

Tityus serrulatus e *Tityus bahiensis*, e a última só excepcionalmente pode levar à morte.

O *Tityus serrulatus* caracteriza-se pela cor amarelada do corpo e presença de serrilha nos bordos dorsais dos segmentos anteriores ao ferrão. Sua peçonha é uma mistura de proteínas contendo vários componentes enzimáticos e estimuladores da musculatura lisa e da permeabilidade capilar. Age sobre o sistema nervoso e as junções neuromuscula-

Tabela 51.1
Classe Arachnida

Classe	*Ordens*	*Subordens*	*Família*	*Gênero*
	Scorpiones			*Tityus*
	Araneida			Phoneutria Loxosceles Latrodectus
		Mesostigmata	Macronyssidae Dermanyssidae	*Ornithonyssus* *Dermanyssus*
Arachnida		Trombidiformes	Demodecidae Trombiculidae	*Demodex* *Trombicula*
	Acari	Sarcoptiformes	Sarcoptidae Pyroglyphidae	*Sarcoptes* *Dermatophagoides*
			Argasidae	*Argas* *Ornithodorus*
		Ixodides	Ixodidae	*Amblyomma* *Boophilus* *Rhipicephalus*

res. Nos acidentes de pouca gravidade, a sintomatologia caracteriza-se por calor, ligeiro rubor, dor violenta, mas tolerável, no local da ferroada. Nos casos graves, distinguem-se duas fases: a primeira, de excitação e dor devido à ação da peçonha sobre as terminações nervosas. A dor se irradia pelos troncos nervosos, tornando-se muitas vezes insuportável. A vasoconstrição periférica é generalizada e intensa, perdurando entre duas e seis horas. A segunda fase se inicia com vista escura, tontura, sialorréia, náusea, vômitos, cefaléia intensa, delírio brando, poliúria, dispnéia pronunciada e, finalmente, um profundo abatimento e início de paralisia. Nessa fase, os fenômenos locais são mínimos ou nulos. As extremidades tornam-se lívidas e o corpo mostra-se frio, embora muitas vezes coberto de suores abundantes.

Tratamento

Nos casos graves, deve ser dado o soro, principalmente onde predomina o *Tityus serrulatus*. Menores de 15 anos são as grandes vítimas. A maioria dos acidentes acontece no domicílio ou no peridomicílio.

Profilaxia

Pode ser realizada com o uso de inseticidas (BHC, peritróides etc.). Alguns animais, como aves e sapos, podem predar os escorpiões. No Nordeste e na Amazônia, ocorre duas espécies de escorpiões que podem causar acidentes, mas dificilmente morte.

Fig. 51.2 — *Mesostigmata. Face ventral de um Macronyssidae ("piolhinho" de galinha).*

ORDEM ACARI

A ordem Acari compreende várias subordens de interesse médico e veterinário: Mesostigmata, Trombidiformes, Ixodides e Sarcoptiformes.

Subordem Mesostigmata

Acari com um par de estigmas laterais às coxas do terceiro par de patas, escudo dorsal e placas ventrais. Nessa subordem interessam em medicina as famílias Macronyssidae e Dermanyssidae, cujos representantes são conhecidos entre nós como "piolhinhos" de ninhos de galinhas (Fig. 51.2).

Família Macronyssidae

Quelíceras alongadas, escudo dorsal simples ou duplo e uma placa esternal. Patas longas e carunculadas. Nesta família, estão incluídas as seguintes espécies de importância em parasitologia: *Ornithonyssus bursa* e *Ornithonyssus silviarum*. Os adultos têm o corpo ovalado e medem 1mm de comprimento. São encontrados nos ninhos e nas aves. Podem parasitar os humanos, sugando sangue e provocando uma dermatite, muitas vezes com prurido intenso. Seu controle tem sido feito atualmente com inseticidas piretróides.

Subordem Trombidiformes (= Prostigmata)

Acari sem estigmas, palpos livres e bem desenvolvidos. Quelíceras em forma de estilete. Sem ventosas adanais.

Nesta subordem estão incluídas as famílias Demodecidae e Trombiculidae, de interesse em medicina.

Família Demodecidae

Corpo vermiforme, anelado, medindo 0,4mm de comprimento, patas curtas, localizadas na região anterior do corpo. As espécies conhecidas são parasitas dos folículos pilosos e das glândulas sudoríparas de mamíferos: *Demodex canis, D. bovis* etc. Eventualmente, a espécie *D. canis* pode infectar os humanos, causando doença benigna e de curta duração.

Nos humanos ocorrem duas espécies de *Demodex*: o *D. folliculorum*, de maior prevalência e que habita os folículos pilosos, e o *D. brevis*, de baixa prevalência, que habita as glândulas sebáceas (ver Madeira & Sogayar, 1993). Ambos são responsabilizados como causadores do cravo cutâneo, apesar de ser difícil se estabelecer uma relação entre a presença de ácaros e tais alterações. O cravo, acne ou comedão são decorrência de anomalias na eliminação do conteúdo de glândulas sebáceas; assim, o parasito poderia comprometer o fluxo sebáceo iniciando ou agravando o caso.

Ciclo Biológico

A cópula ocorre na abertura dos folículos pilosos do rosto, costa e peito de humanos. As fêmeas grávidas migram para glândulas sebáceas, onde depositam ovos; cerca de 60 horas após, há eclosão de larvas que, em seis dias, transformam-se em adultos. Estes migram pela pele, principalmente durante a noite, quando os machos fecundam as

fêmeas. É nessa fase (antes da cópula) que ocorre a transmissão para novo hospedeiro, através de contato direto. As fêmeas vivem cerca de seis dias.

Tratamento

O "cravo" deve ser retirado da seguinte maneira:

- lavar bem a área com sabão e água morna;
- com auxílio de dois dedos limpos, protegidos por lenço ou algodão (evita lesão da pele e melhora a aderência dos dedos), fazer pressão até a saída do "cravo";
- aplicar um bacteriostático local para evitar inflamação (mertiolato).

Família Trombiculidae

Adultos medindo 1mm de comprimento e com o corpo densamente piloso. Os adultos são de vida livre e encontrados em matéria orgânica no solo, onde as fêmeas depositam seus ovos. As "larvas" são atraídas pelo CO_2 eliminado de algum vertebrado ao qual se aderem, pois não têm especificidade parasitária. Após alimentarem-se, caem no solo, onde realizam mudas para ninfas e adultos. Algumas espécies desta família podem parasitar o homem causando dermatite pruriginosa: *Leptotrombidium* spp, *Trombicula autumnalis, Schoengastia* sp e *Euchoengastia* sp. No Brasil, parece que as espécies mais freqüentes são: *Eutrombicola alfredugesi, E. batatas* e *Apolonia tigipioensis*. No Nordeste, os trombiculídeos são conhecidos por "micuins". Além do prurido intenso que causam, são transmissores de *Rickettsia*.

Subordem Ixodides

Os ixodídeos, mais comumente conhecidos como carrapatos, são acarinos de porte relativamente grande, ectoparasitos sugadores de sangue de vertebrados. Têm grande resistência ao jejum e podem transmitir vários patógenos (protozoários, bactérias, espiroquetas, riquétsias, vírus e filárias). Alguns destes patógenos podem ser transmitidos transovarianamente à sua progênie, funcionando simultaneamente como vetores e reservatórios.

Fig. 51.3 — Demodex folliculorum: *A) aspecto geral de um acarino adulto; B) folículo piloso; a, local em que vive o* D. folliculorum.

Deve ser salientado que os ixodídeos superam todos os outros artrópodes em número e variedade de doenças que transmitem aos animais domésticos e são, depois dos mosquitos, os mais importantes vetores de doenças humanas.

Além da espoliação sangüínea, algumas espécies de carrapatos injetam, juntamente com sua saliva, toxinas debilitantes e paralisantes (*tick paralisis*), às vezes fatais aos hospedeiros, incluindo o homem.

Classificação e Biologia

A subordem Ixodides tem duas famílias de interesse médico e veterinário: Argasidae e Ixodidae.

Os Argasidae têm um aspecto coriáceo, praticamente sem dimorfismo sexual. Durante sua evolução, têm pelo menos dois estágios ninfais. Tanto os machos quanto as fêmeas, de hábitos noturnos, sugam várias vezes em sua longa vida. A sucção sangüínea dura aproximadamente 30 minutos. De três a cinco dias após cada repasto sangüíneo, as fêmeas fazem uma postura de aproximadamente 100 ovos. Cada fêmea pode pôr em torno de 800 ovos no total.

Os Ixodidae apresentam dimorfismo sexual acentuado: os machos, menores em tamanho, apresentam um estudo recobrindo toda a área dorsal. Nas fêmeas, o escudo é limitado ao terço anterior do noto. Além dos ovos, os Ixodidae têm três estágios durante seu ciclo biológico: larvas, ninfas e adultos. Cada um desses estágios suga sangue durante alguns dias, antes de uma ecdise ou do início da postura de milhares de ovos; após a oviposição, as fêmeas morrem. Os machos não sugam sangue ou sugam muito pouco.

Família Argasidae

No Brasil, existem dois gêneros de importância parasitológica: *Argas* e *Ornithodorus*. A espécie *Argas miniatus*, muito comum em nosso meio, é conhecida como "carrapato dos galinheiros". Suga sangue de galinhas e de outras aves. Não ataca humanos.

Gênero Ornithodorus

No Brasil, já foram encontradas as seguintes espécies deste gênero: *O. rostratus, O. braziliensis, O. turicata* e *O. talaje*. As espécies *O. rostratus* e *O. braziliensis* são conhecidas como "carrapato do chão", por causa de seu hábito de viverem escondidas no chão das casas primitivas, ranchos e abrigos de animais. À noite saem dos esconderijos para sugar o homem e animais domésticos. A sucção dura aproximadamente 30 minutos. As fêmeas realizam várias posturas intercaladas de uma alimentação sangüínea. As picadas dessas espécies podem provocar no homem forte prurido, eritema, ferimentos de cura demorada e, às vezes, febre. Sabe-se que estas espécies podem resistir a jejum de *mais de seis anos*!

As espécies *O. turicata* e *O. talaje* vivem em forros e telhado de residências humanas onde os morcegos se abrigam. Atacam, além dos quirópteros, humaos e outros animais provocando edema, prurido e feridas de caráter rebelde.

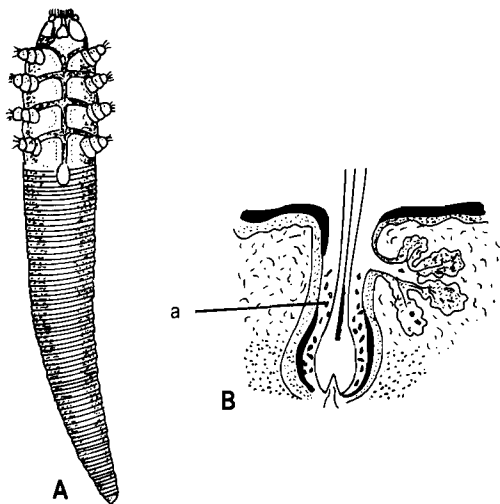
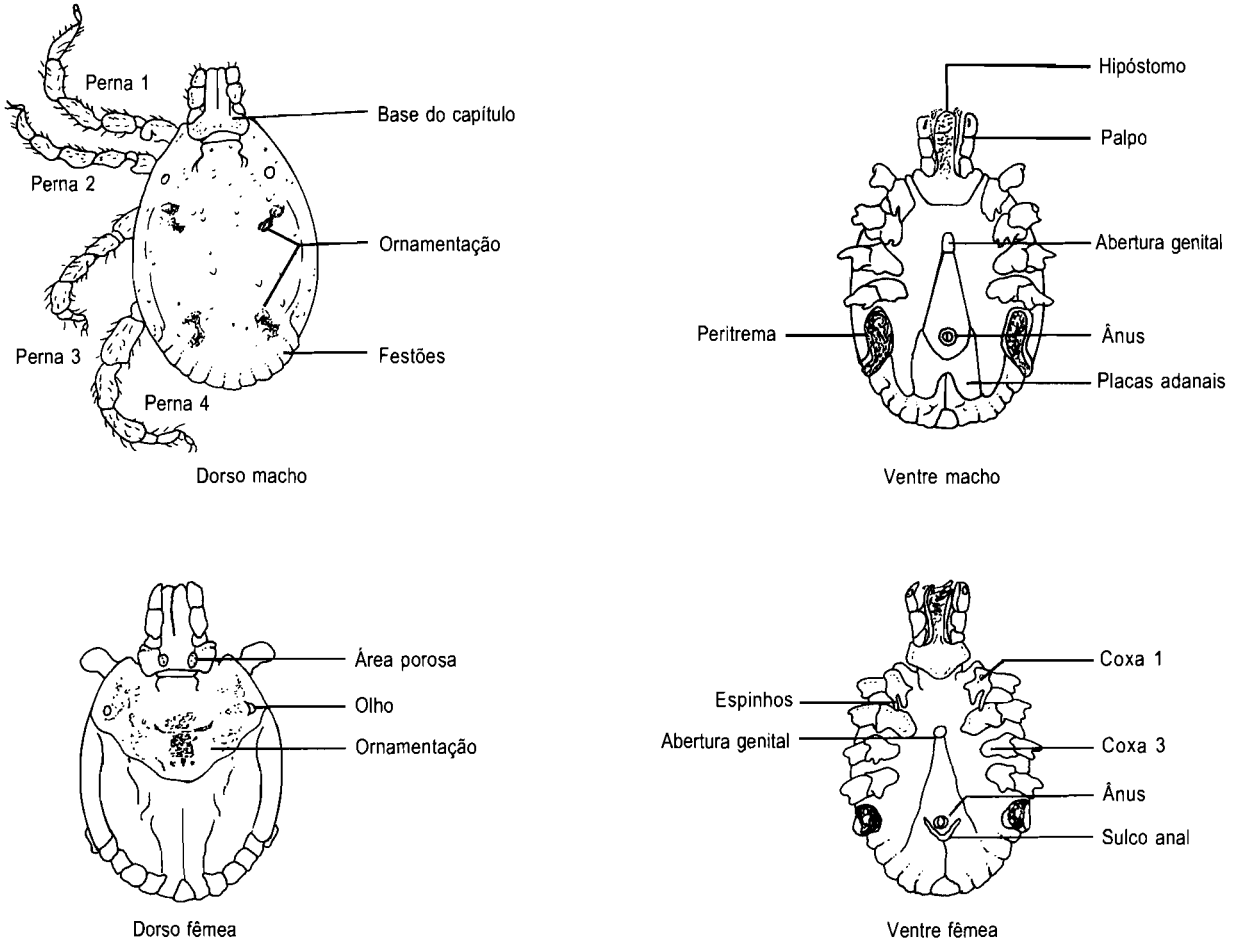



Fig. 51.4 — *Morfologia externa dos carrapatos da família Ixodidae.*

Família Ixodidae

A família Ixodidae está representada no Brasil por vários gêneros: *Anocentor, Boophilus* e *Rhipicephalus*, cada um com uma espécie, *Ixodes*, com nove espécies, *Haemaphysalis*, com três espécies e *Amblyomma,* com 33 espécies.

A chave abaixo indica algumas características desses gêneros:

Chave para os Gêneros mais Comuns da Família Ixodidae

1. Sulco anal passando adiante do ânus .... Ixodes

Sulco anal passando atrás do ânus 2

2. Rostro longo; segundo segmento do palpo ≥ que duas vezes a largura .... *Amblyomma*

Rostro curto; segundo segmento do palpo < que duas vezes a largura 3

3. Sem olhos; segundo segmento do palpo com projeção lateral .... *Haemaplysalis*

Com olhos 4

4. Base no capítulo retangular dorsalmente 5

Base no capítulo hexagonal dorsalmente 6

5. Coxa IV maior que as demais; machos com sete festões .... *Anocentor*

Coxa IV igual as demais; machos com 11 festões *Dermacentor*

6. Coxa I bifurcada; macho com um par de placas adanais *Rhipicephalus*

Coxa I com dois espinhos curtos; machos com dois pares de placas ventrais .... *Boophilus*

Anocentor nitens

Esta espécie parasita o pavilhão interno da orelha e divertículo nasal de eqüinos.

Rhipicephalus sanguineus

É conhecido como "carrapato vermelho" do cão, que é seu principal hospedeiro. É muito comum no Brasil, principalmente nas áreas urbanas. Pode transmitir a *Babesia canis* e *Ehrlichia canis* que provocam anemias graves e, às vezes, a morte de cães. É uma espécie de três hospedeiros. Já foi encontrado parasitando humanos, tendo sido descri-

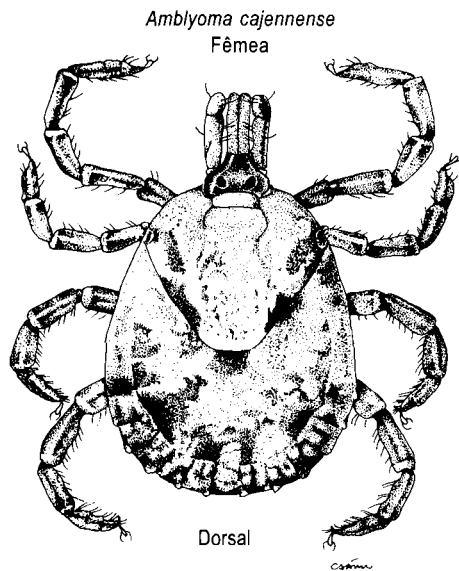



Fig. 51.5 — Amblyomma cajennense: *face dorsal da fêmea (notar escudo pequeno).*

tos vários casos de *Ehrlichia canis* neste hospedeiro. Sendo reservatório e vetor de erliquiose canina, o *Rhipicephalus* poderá provocar o aumento da incidência desta doença entre os humanos. Macerados de *R. sanguineus*, retirados de cães naturalmente infectados por *Leishmania chagasi*, transmitiram o protozoário para hamster experimentalmente inoculados. Esse achado mostra a possibilidade desse carrapato ser transmissor mecânico do calazar entre cães, pois esse animal ingere carrapatos.

Boophilus microplus

É o mais importante e comum ectoparasito de bovinos na América do Sul. Pode ser também encontrado em outros hospedeiros domésticos e silvestres. Esta espécie causa enorme prejuízo à pecuária, através da espoliação sangüínea, inoculação de toxinas e transmissão doenças, entre elas a *babesiose*, que é uma hemoprotozoose que infringe sérias perdas aos rebanhos, podendo atingir também humanos (ver Capítulo 54).

Amblyomma cajennense

Possivelmente esta é, entre as dezenas de espécies no Brasil, a mais comum e mais importante na transmissão de doenças para os humanos. Ataca os eqüídeos, porém tem pouca especificidade parasitária, principalmente nos estágios de larva e ninfa. Suas larvas são conhecidas por "carrapatinhos" ou "micuins" e atacam o homem vorazmente. Os adultos são conhecidos por "carrapato-estrela" ou "rodoleiro". Durante a estação seca, as larvas desta espécie são comuns nas pastagens. Exigem três hospedeiros para completarem seu ciclo. No fim de cada estágio de desenvolvimento, o carrapato abandona o hospedeiro para realizar muda de cutícula. As fêmeas fazem posturas de 6 a 8 mil ovos. As picadas desta espécie provocam ferimentos, às vezes, de cura demorada. Pode reter o vírus da febre amarela e é, em nosso meio, a mais importante transmissora da febre maculosa (*Rickettsia rickettsi*). Essa riquétsia pode ser mantida em reservatórios silvestres e domésticos (cão), bem como no próprio carrapato, onde ocorre transmissão transovariana. O *A. cajennense* é também o provável vetor da doença de Lyme no Brasil. No Mato Grosso do Sul, foram encontradas formas espiraladas semelhantes a *Borrelia burgdorferi* em culturas desses carrapatos. Entre as borrélias, essa parece ser a única capaz de infectar aves e mamíferos, o que, certamente, pode facilitar a transmissão desse patógeno.

CICLO BIOLÓGICO

As fêmeas dos ixodídeos, após se destacarem dos hospedeiros, procuram um abrigo próximo do solo, onde põem milhares de ovos. O período de ovipostura dura vários dias. Terminada a oviposição, as fêmeas morrem. Os ovos são pequenos, esféricos e de coloração castanha.

O desenvolvimento do ovo até imago depende muito das condições de temperatura. Geralmente, as baixas temperaturas prolongam os períodos dos estágios de desenvolvimento, especialmente dos períodos de incubação e de pré-oviposição. Durante o desenvolvimento, os ixodídeos passam pelos estágios de "larva hexápoda", ninfa octópoda e adulto.

As "larvas" dos ovos sobem pelas gramíneas e arbustos ou paredes de abrigos e aí esperam a passagem dos hospedeiros. Após sugar sangue dos hospedeiros, durante alguns dias, a larva sofre muda da cutícula e se transforma no estágio seguinte, que é a ninfa. Esta, que é octópoda, após alguns dias, quando ocorre o endurecimento do tegumento, ingurgita-se de sangue e muda novamente de cutícula, transformando-se em imago. Este espera alguns dias para endurecer o tegumento, quando então ingurgita-se de sangue. As fêmeas, repletas de sangue, se desprendem do hospedeiro e no solo, após um período de pré-postura, iniciam a oviposição. Os machos permanecem mais tempo no hospedeiro.

De acordo com o número de hospedeiros utilizados para completarem o ciclo, os carrapatos são classificados em três grupos:

1. Carrapatos de um só hospedeiro: quando, em todos os três estágios, alimentam-se no mesmo hospedeiro, onde também se realizam as ecdises (monoxisno)

2. Carrapatos de dois hospedeiros: quando, nos estágios de larva e ninfa, se alimentam no mesmo hospedeiro, onde também se realiza a primeira ecdise; a segunda ecdise se realiza no solo e o ixodídeo adulto procura um segundo hospedeiro para se alimentar (dioxeno).

3. Carrapato de três hospedeiros: Para cada estádio corresponde um hospedeiro; todas as mudas são realizadas fora dos hospedeiros (trioxeno).

MORFOLOGIA E FISIOLOGIA

Os ixodídeos caracterizam-se pela presença de um par de estigmas respiratórios, abrindo-se em peritremas, entre o ter-

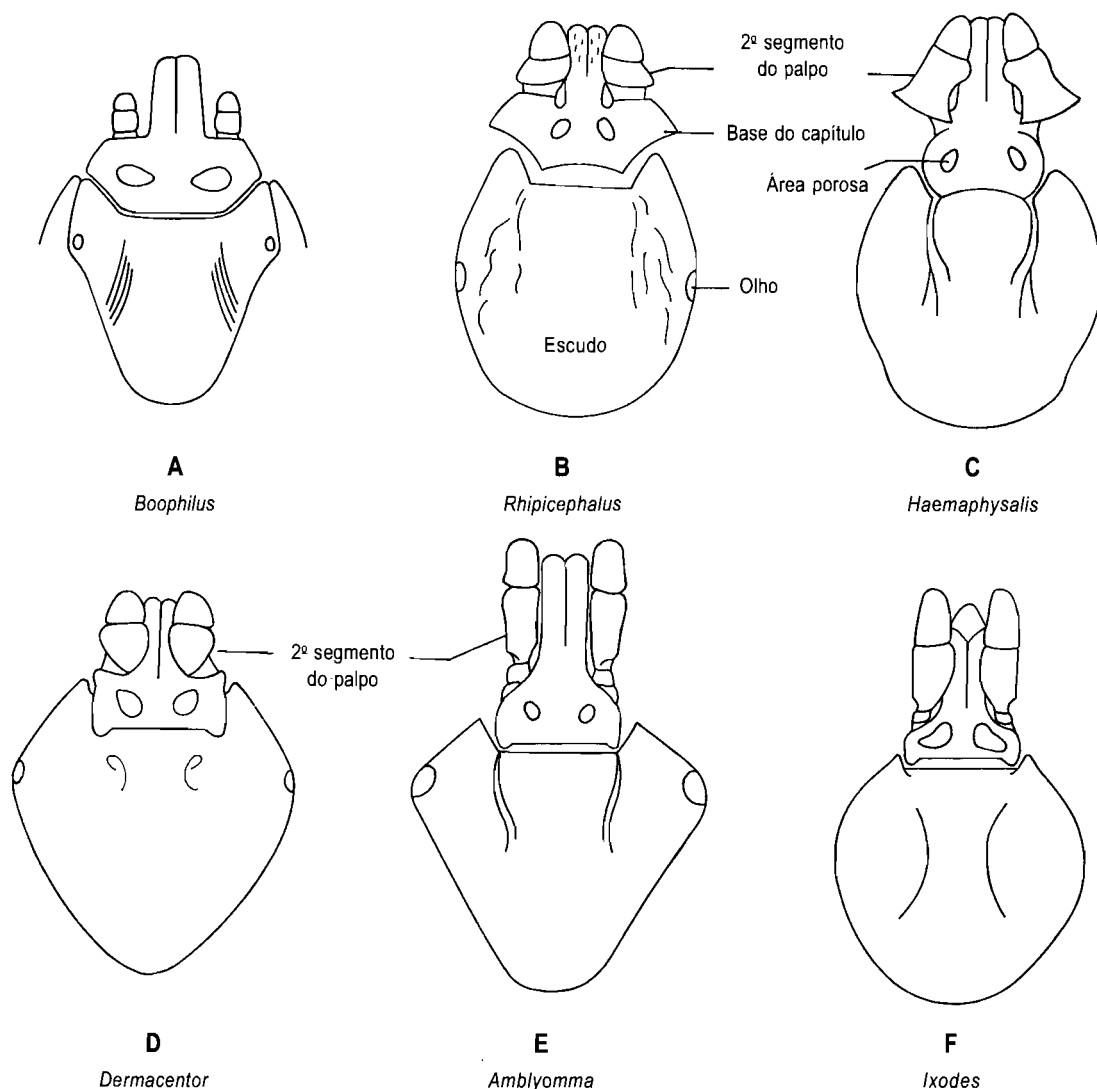



Fig. 51.6 — *Vista dorsal dos escudos e capítulos de algumas Ixodidae, mostrando características dos gêneros.*

ceiro e quarto par de patas em Argasidae, e após o quarto par, em Ixodidae (Fig. 51.7).

O gnatosoma, também chamado capítulo ou falsa cabeça, encaixa-se numa chanfradura do idiosoma chamada cameróstomo. As peças bucais implantadas no capítulo são constituídas por quelíceras, hipóstomo e palpos. As quelíceras, estruturas cortantes situadas uma de cada lado, são peças alongadas, cilíndricas e quitinosas, envolvidas por uma bainha. Sua função é a de abrir uma incisão na pele do hospedeiro para permitir a entrada do rostro, que é o conjunto constituído pelas quelíceras e hipóstomo. A porção interna da superfície do hipóstomo constitui o interior do canal alimentar, que é fechado pela bainha das quelíceras. Este canal serve para ingestão de fluidos tissulares do hospedeiro e para excreção de saliva do carrapato. A superfície externa do hipóstomo é recoberta por dentes recurrentes que auxiliam na fixação à pele do hospedeiro. Os palpos, dois apêndices tetrarticulados, são estruturas ancoradouras enquanto o carrapato está fixado ao hospedeiro. Os palpos possuem receptores gustativos, olfativos e quase todos têm neurônios mecanorreceptivos; têm também função no transporte dos espermatóforos.

Idiosoma: conhecido como corpo de carrapato, é achatado dorsoventralmente e de contorno oval ou elíptico. Nos Ixodidae, na sua face dorsal encontra-se o escudo que nos machos cobre todo o corpo e nas larvas, ninfas e fêmeas cobre apenas uma pequena região anterior do dorso. Os olhos simples, quando presentes, encontram-se situados nas suas margens laterais anteriores. O escudo pode apresentar-se ornamentado por manchas, faixas etc. Na margem posterior do dorso encontram-se, em algumas espécies, áreas retangulares denominadas festões.

Na face ventral do idiosoma implantam-se os quatro pares de patas, constituídos por seis segmentos cada um: coxa, trocânter, fêmur, patela, tíbia e tarso, que termina em garras. Nos tarsos do primeiro par de patas localiza-se o órgão de Haller, que possui células olfatórias receptoras que detectam a umidade, odores estimulantes ao ácaro, CO_2 e presença de feromônios.

Amblyomma cajennense
Macho

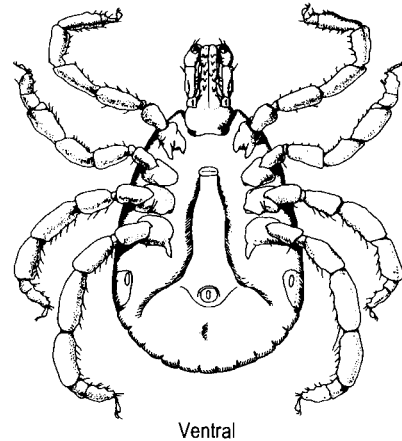
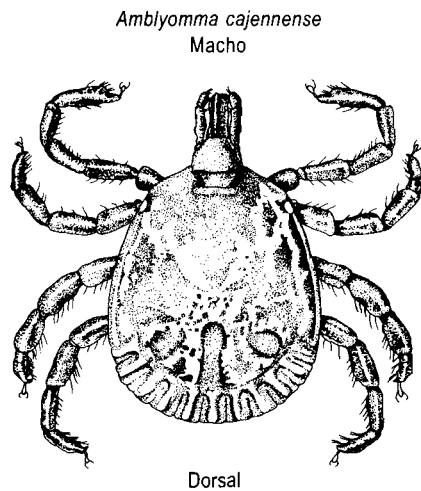



Fig. 51.7 — *Amblyomma cajennense: face dorsal e ventral do macho (notar escudo cobrindo todo o dorso).*

Na linha mediana da face ventral encontram-se, respectivamente, nos terços anterior e posterior, os orifícios genital e anal.

MORFOLOGIA INTERNA

Sistemas Circulatório, Digestivo e Excretor

As principais funções do sistema circulatório estão relacionadas com a manutenção e circulação da hemolinfa, que é um tecido complexo, bombeado para a hemocele pelo coração.

No sistema digestivo, o canal alimentar é seguido de uma faringe muscular, que funciona como órgão de sucção, um esôfago em S e glândulas salivares com importantes funções. O intestino médio, de origem mesodérmica, é representado pelo estômago provido de numerosos divertículos, que vão aumentando de volume durante a sucção sangüínea. O intestino posterior é formado pelo reto e pela vesícula retal.

O sistema excretor é constituído de um par de tubos de Malpighi, que terminam na junção dos intestinos médio e posterior. Eles fazem a excreção de hidrogenados, cujo metabolismo final é a guanina. Nos adultos de Argasidae são encontradas ainda as glândulas coxais, que eliminam excessos de líquidos.

O sistema reprodutor masculino é constituído de dois testículos que partem de canais deferentes que se unem para originar a vesícula seminal. Não há órgão copulador. O macho, com auxílio do rostro, introduz o espermatóforo contendo os espermatozóides, no orifício genital feminino.

O sistema reprodutor feminino é constituído de um ovário com um par de ovidutos que se unem formando um útero. Este se comunica com o receptáculo seminal através da vagina e esta com o orifício genital feminino.

As fêmeas de Ixodidae são extraordinárias na produção de ovos. Quando as fêmeas ingurgitadas (teleógenas) desprendem-se dos hospedeiros, fazem posturas de 3 mil a 10.000 mil ovos, morrendo em seguida.

FIXAÇÃO, ALIMENTAÇÃO E RESPOSTA DOS HOSPEDEIROS AOS CARRAPATOS

Após a penetração do hipóstomo na pele, as glândulas salivares secretam uma substância leitosa (cemento), que se endurece em volta do hipóstomo. Em algumas espécies, este cemento reflui lateralmente sobre a pele do hospedeiro, debaixo dos palpos, facilitando a fixação do carrapato (Fig. 51.8).

As glândulas salivares secretam ainda agentes farmacológicos (glicoproteínas, tromboquinases, prostaglandinas etc.) com várias funções como anticoagulantes e citolíticas, além de antígenos mediadores de reações nos hospedeiros. Essas substâncias e antígenos promovem no hospedeiro aumento da permeabilidade vascular, dilatação dos vasos sangüíneos, hemorragia e intenso prurido. Evitam ainda a coagulação sangüínea e promovem degranulação leucocitária com lesão dos tecidos, formando um "poço" de sangue que facilita a sucção.

Em infestações primárias, as secreções salivares promovem uma infiltração leucocitária na lesão: inicialmente, neutrófilos e, em seguida, basófilos e eosinófilos. Ocorre ainda uma moderada degranulação de mastócitos e basófilos, com liberação de histamina, formação de eritema e edema. As células de Langhans microfagocitam o material salivar antigênico e os apresentam aos linfócitos da pele e linfonodos responsáveis pela resposta imunológica primária dos hospedeiros. Em infestações secundárias, os granulócitos elevam-se a altos níveis e os basófilos e mastócitos rapidamente invadem a lesão, degranulando e liberando mediadores vasoativos e histamina. Em conseqüência, ocorrem prurido, formação de edema, vesículas etc.

Transmissão de Doenças

Em 1893, Smith e Kilborne observaram que o *Boophilus annulatus*, carrapato de bovinos, era o transmissor da "febre do Texas", cujo agente etiológico é a *Babesia bigemina.*

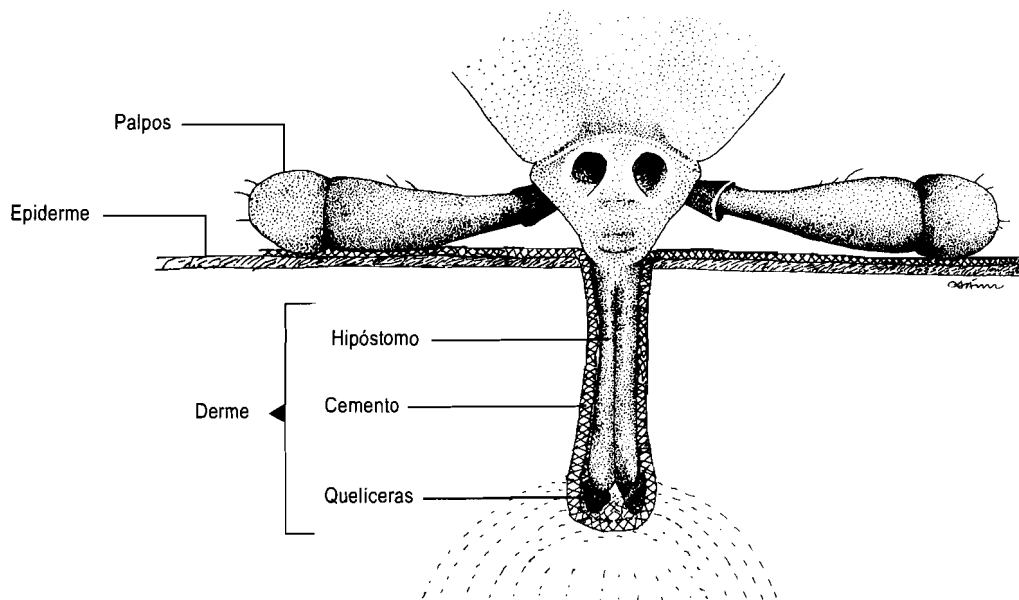



Fig. 52.8 — *Desenho esquemático de fixação do carrapato ao hospedeiro.*

Este foi um marco na história da parasitologia: a demonstração de uma doença por artrópode.

Posteriormente, numerosas pesquisas demonstraram a importância dos ixodídeos na transmissão não só de protozoários, mas também de vírus, riquétsias, filárias e espiroquetas aos humanos e aos animais.

Work (1975) lista 15 espécies de vírus que são transmitidos aos humanos pelos carrapatos. Estão ali incluídas as viroses, seus vetores e a distribuição geográfica, além dos sintomas: desde estado febril com dores de cabeça, musculares ou articulares, até encefalites e febres hemorrágicas ou agudas, com acometimento do SNC. Epidemiologicamente, os casos de viroses humanas originárias de carrapatos estão ligadas à atividade ocupacional ou recreativa, quando o homem entra no hábitat dos ixodídeos.

No Brasil, além da febre maculosa, com ocorrência periódica de focos ou casos isolados, não existe ainda descrição dos vários tipos de febres hemorrágicas, encefalites e da doença de Lyme, causada pela *Borrelia burgdorferi*. Acreditamos, todavia, que pesquisas nesse sentido poderão mostrar novidades na área médica em nosso meio.

CONTROLE

O controle de carrapatos em áreas recreativas, de *camping* etc. tem sido feito, nos Estados Unidos, através de manejo da vegetação (limpeza, poda etc.) e aplicação de acaricidas como o chlorpirifós na dosagem de 0,28kg/ha. Recomenda-se também o uso de repelentes antes de entrar em capoeiras, pastos etc.

Devido à sua importância na produção animal, vários programas, em todo o mundo, têm sido incorporados ao manejo dos animais, visando diminuir os efeitos adversos dos carrapatos.

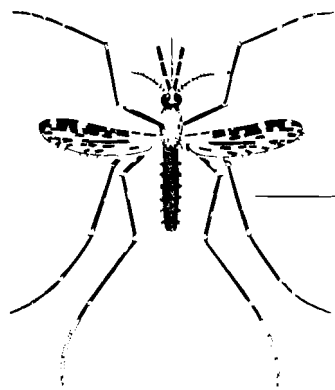
O uso de carrapaticidas sobre o corpo dos animais, através de banhos, aspersões, polvilhamento etc., é ainda o mais amplo e disponível método no combate aos ixodídeos.

Com a proibição do uso dos clorados (DDT, BHC etc., em animais), os carrapaticidas mais usados atualmente são compostos organofosforados, piretróides ou preparações mistas desses produtos e amidinas.

Todavia, o impacto de resíduos acaricidas em produtos animais e no meio ambiente, ao lado da plasticidade genética dos carrapatos que os conduzem à resistência contra os carrapaticidas, têm criado uma necessidade premente de desenvolvimento de métodos alternativos de controle. Assim, além de ecdisteróides, que aceleram atividade de muda etc., grandes avanços têm sido conseguidos com vacinas "anticarrapato". Elas são feitas com proteínas de membranas de células digestivas dos ixodídeos e provocam sua morte através de ruptura de seus intestinos quando sugam em animais vacinados. Com o uso de anticorpos monoclonais, através da recombinação de DNA, será possível a produção de grande quantidade desses antígenos. Aliás, um desses já foi clonado, seqüenciado e expresso em *Escherichia coli*, produzindo um antígeno recombinante.

O controle de carrapatos, através do uso de vacinas, poderá ser outro marco histórico na ciência parasitológica.

Subordem Sarcoptiformes

52

José Ramiro Botelho

INTRODUÇÃO

Na subordem Sarcoptiformes encontramos algumas espécies de Acari muito importantes na parasitologia humana e veterinária. Caracterizam-se por possuírem cutícula delgada, sem estigmas respiratórios; quelíceras em geral em forma de tesoura, com fortes *chelae*; palpos simples; macho normalmente com ventosas copuladoras. As famílias mais importantes são:

- Sarcoptidae, com a espécie *Sarcoptes scabiei*, agente da sarna.
- Pyroglyphidae, com a espécie *Dermatophagoides farinae*, responsável por manifestações alérgicas do aparelho respiratório.

SARCOPTIDAE — *SARCOPTES SCABIEI*

A escabiose foi uma das primeiras doenças humanas que teve sua causa conhecida; é uma doença contagiosa humana e de outros animais.

Existem várias espécies de Acari responsáveis por sarnas nos animais, pertencentes a diferentes famílias. Já no homem apenas uma espécie — *Sarcoptes scabiei* — provoca tal lesão, conhecida como sarna sarcóptica ou escabiose. Antigamente, essa sarna era muito comum entre a população; posteriormente, com o advento de medicamentos mais eficazes e higiene mais aprimorada, ela tornou-se rara. Entretanto, a partir da década de 70, elevou-se o número de pessoas apresentando esse parasito. Parece que as principais razões foram o aumento da população, facilitando o maior contato em ambientes coletivos (ônibus, por exemplo), promiscuidade sexual e mudança no comportamento humano em geral.

MORFOLOGIA

Possui o corpo globoso, medindo cerca de 400µm de comprimento por 300µm de largura; pernas curtas, sem garras. A cutícula é marcada por estrias finas, freqüentemente interrompidas por áreas com cerdas finas e flexíveis, espinhos curtos e robustos e escamas de forma triangular que são características do gênero.

A Fig. 52.1 nos dá uma idéia dessa espécie.

BIOLOGIA

Existem diversas variedades de *S. scabiei*, conforme seja o hospedeiro a que se adaptou. Assim, temos *S. scabiei* variedade *hominis; S. scabiei* variedade *canis; S. scabiei* variedade *suis* etc. De modo geral, a sarna de um hos-

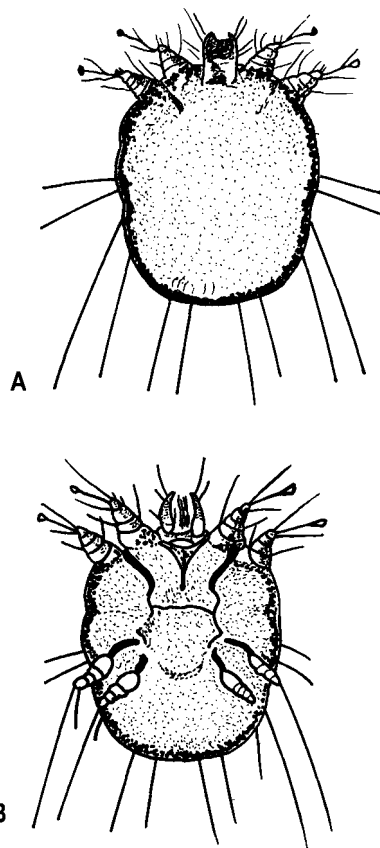



Fig. 52.1 — Sarcoptes scabiei: *A) superfície dorsal; B) superfície ventral.*

pedeiro não passa para outro. Quando, por exemplo, o homem manuseia um cão com sarna escabiosa, pode adquirir um parasitismo frustro, curando-se espontaneamente em alguns dias.

Os adultos perfuram túneis ou galerias na epiderme (Fig. 52.2), principalmente nas regiões interdigitais, mãos, punhos, cotovelos, axilas e virilhas; podem também localizar-se nas nádegas, genitais externos, seios, costas e pernas. As fêmeas que já copularam penetram na epiderme e começam a fazer túneis ou galerias e vão deixando atrás de si um rastro de ovos. Ovipõem três a quatro ovos por dia, num total de 40 a 50 durante toda a sua vida (três a quatro semanas, aproximadamente).

O período de incubação dura de três a cinco dias, quando eclodem as "larvas hexápodas". Estas permanecem nas galerias ou saem para a superfície da pele, onde ficam nas crostas que recobrem as galerias. Em um desses pontos, elas se alimentam, sofrem mudas e transformam-se em ninfas octópodas; oito a dez dias após transformam-se em machos e fêmeas. Ocorre a cópula e as fêmeas iniciam novas galerias ou túneis. O ciclo do ovo, até fêmeas grávidas, demora cerca de 20 dias.

TRANSMISSÃO

As ectoparasitoses humanas mais comuns (pediculoses e sarnas) acompanham nossa espécie desde épocas imemoriais e sempre apresentam surtos epidêmicos, seguidos por períodos de menor prevalência. Nas décadas de 50 e 60 houve um declínio acentuado daquelas parasitoses; entretanto, nas décadas de 70 e 80 elas reapareceram com grande intensidade, no mundo todo, inclusive no Brasil, em decorrência dos fatores descritos a seguir.

Se a transmissão é por contato direto (isto é, um doente entra em contato com outro hospedeiro) por que as ectoparasitoses apresentam uma alta taxa de transmissão atualmente no Brasil e outros países da América Latina? Parece que os fatores principais são:

- aumento considerável da população, facilitando um maior contato das pessoas nos ônibus, elevadores, salas de aulas etc.;
- modificação dos hábitos e costumes das pessoas, que atualmente têm maior contato físico (se abraçam etc.) e possuem grande promiscuidade e liberalização sexual;
- crises sociais acentuadas, promovendo correntes migratórias, movimentos de contestação tipo *hippie*, *punk*, movimento dos sem-terra, etc.;
- resistência dos ectoparasitos aos medicamentos tradicionais;
- desinformação da população, tanto dos pacientes quanto dos profissionais da área de saúde responsáveis pelo diagnóstico, tratamento e controle;
- as condições socioeconômicas precárias e suas conseqüências (falta de higiene, moradias inadequadas etc.);
- despreparo e alienação do cidadão em exigir providências;
- erros de diagnóstico, especialmente em casos atípicos (sarna norueguesa, urticária, sarna em hansenianos, aidéticos etc.).

Fig. 52.2 — *Fêmea de* S. scabiei *perfurando uma "galeria" na pele e fazendo oviposição; o ovo (segundo Brumpt, 1941).*

PATOGENIA

A perfuração da epiderme, juntamente com produtos do metabolismo do parasito e a ação de sua saliva, gera um prurido intenso. Este é mais evidente e irritante à noite, quando o hospedeiro está aquecido pelas cobertas (Fig. 52.3). Freqüentemente, o hospedeiro se coça fortemente, abrindo a porta de entrada para infecções microbianas secundárias. Existe uma variedade desse parasitismo, chamada "sarna norueguesa". Nessa doença, o parasito pode invadir a palma das mãos, planta dos pés, cabeça etc. Nessa variedade de sarna escabiosa o parasito é encontrado em grande quantidade e produz crostas salientes. Antigamente achava-se que a "sarna norueguesa" era uma entidade provocada por uma espécie diferente ou variedade do *S. scabiei*. Atualmente, sabe-se que essa manifestação não é devida à variedade do parasito, mas sim é uma manifestação exuberante da sintomatologia causada por uma hipersensibilidade do paciente. Crianças podem apresentar algumas complicações, como quadros urticariformes, infecção secundária por bactérias, especialmente dos gêneros *Staphilococcus* e *Streptococcus*.

IMUNOLOGIA

Os estudos clássicos sobre a imunologia da escabiose humana iniciaram-se a partir de 1944, através da implantação de *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* em voluntários. A observação, após 30 dias da inoculação, evidenciou pequeno eritema local na epiderme e, apesar de clinicamente assintomático, os parasitos podiam ser isolados de galerias cutâneas.

Atualmente, sabe-se que a escabiose é uma doença inflamatória da pele, provocada pelo parasitismo do ácaro *S. scabiei*, determinando uma dermatite. As erupções cutâneas

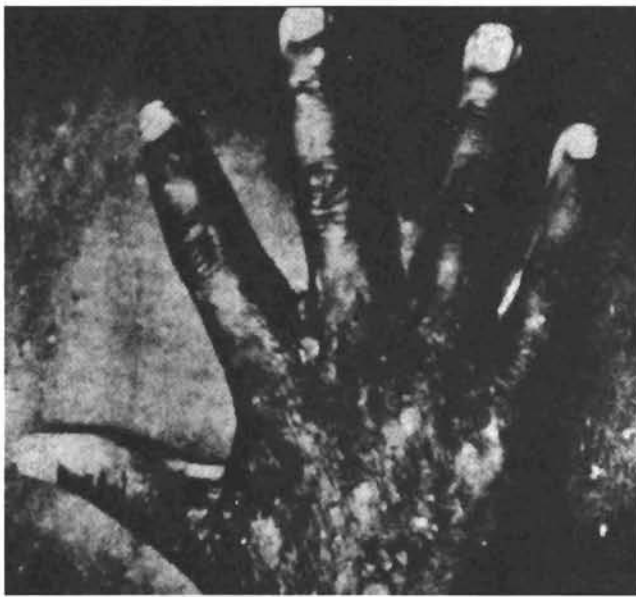



Fig. 52.3 — *Lesões típicas provocadas pelo* Sarcoptes scabiei*; notar complicações causadas pela coçadura e invasão bacteriana secundária (foto cedida por Mosby Co., Medical Parasitology, 1981).*

e prurido são resultantes de uma resposta imune, possivelmente a produtos de excreção e saliva do artrópodo.

Na sarna humana, os antígenos responsáveis pela resposta imune ainda não estão bem definidos e são representados por extratos totais de *S. scabiei* var. *suis*, sendo da mesma classe dos antígenos do *Dermatophagoides pteronyssinus*. Portanto, os testes com extratos totais dão reação cruzada com esse ácaro de poeira domiciliar. Não se conseguiu até o momento criar fora do homem o *S. scabiei* var. *hominis* para o estudo de seus extratos. Os testes são feitos com extratos obtidos de *S. scabiei* var. *suis* porque a infestação dessa variedade nos suínos é muito alta, facilitando a obtenção dos ácaros.

De maneira geral, as reações imunes que se produzem na escabiose são:

Reação Tipo I

As características desta reação são o eritema e o edema local discreto; a introdução do antígeno no hospedeiro é muito lenta e leva algum tempo para encontrar os mastócitos sensibilizados com IgE específico. A urticária generalizada tem sido associada à infestação pelo *Sarcoptes*, porém fenômenos anafiláticos não foram ainda reportados. As evidências que sugerem esse mecanismo são:

- aumento do IgE específico, particularmente na sarna norueguesa;
- o IgE é transferível passivamente a indivíduos sadios que podem manifestar reações cruzadas com *S. scabiei* var. *sauis* e *D. pteronyssinus*;
- os níveis altos de IgE voltam à normalidade logo após o tratamento;
- soros de indivíduos com sarna norueguesa causam histamino-liberação no teste de degranulação de basófilos;
- as provas cutâneas com extratos de ácaros dão reação positiva somente em indivíduos infestados;
- o decurso da enfermidade é abreviado através do uso de esteróides supra-renais.

Reação Tipo II

É uma interação de anticorpos IgG e IgM com os antígenos, produzindo uma reação citotóxica, em geral mediada por complemento e *fagócitos*:

- os níveis dos IgG e IgM aumentam com a infestação, voltando à normalidade após o tratamento; esses níveis altos não se correlacionam com os parâmetros clínicos nem tampouco com a intensidade da infestação ou mesmo com o período de duração da doença.

Reação Tipo III

Ocorre quando um paciente tem IgG e IgM logo após uma infestação por *S. scabiei*. Caso os antígenos passem à derme pela coceira ou por outros mecanismos, o fenômeno de Arthus pode ser evidenciado em pacientes hipersensibilizados com níveis altos de IgG e IgM. Vasculites podem, também, ser reproduzidas graças à presença de imunocomplexos vasculares que fixam complementos, promovendo atração de leucócitos que culminam com a necrose dos vasos. Complexos imunocirculantes têm, ainda, sido encontrados em pacientes com escabiose crostosa, antes ou após tratamento; uma necrose epidérmica pode se instalar na vizinhança do sítio parasitado, em decorrência de necrose das pápulas causadas pelo prurido ou como indício de seqüela de uma reação de Arthus local. As evidências da reação tipo III são:

- participação dos imunocomplexos IgG, IgM e complemento;
- reações de dano tipo Arthus, que são produzidas para eliminar os parasitos;
- fenômenos de vasculites imunes na união dermoepidérmica.

Reação Tipo IV

O papel da imunidade celular na produção de anticorpos na pápula pruriginosa tem sido geralmente aceito, apesar de poucas evidências experimentais:

- não existe reatividade celular em indivíduos nunca infestados;
- observa-se um período latente de dessensibilização entre a infestação e a erupção cutânea;
- a aparência clínica das pápulas, o tempo de evolução e sua aparência histológica são do tipo tardio;
- o uso de corticóides, em doses terapêuticas normais, abrevia o período de tratamento.

DIAGNÓSTICO

Clínico

A anamnese, o prurido, a localização e o aspecto das crostas são muito sugestivos para o diagnóstico clínico.

Parasitológico

Pode ser feito de duas maneiras:

- aderindo-se uma fita gomada sobre as crostas; as formas aí presentes ficarão presas na fita; esta é colocada depois sobre uma lâmina (como se fosse uma lamínula) e examinada em microscópio com aumento 10 e 40x;
- raspar profundamente a epiderme no limite das crostas e pele sã (crostas mais recentes); colher o raspado em lâmina; colocar algumas gotas de NaOH ou lactofenol (para clarificar); deixar em repouso por 5 a 10 minutos e examinar em microscópio com aumento 10 a 40×.

TRATAMENTO

Recomenda-se submeter o paciente a um banho morno, demorado, com sabão próprio, para amolecer e retirar as crostas. Em seguida, aplicar localmente algum dos medicamentos indicados: benzoato de benzila (Acarsan, Escabiol), deltametrina (Deltacid, loção) tiabendozol (Foldan) ou monossulfeto de tetratiltiuram (Tetmosol), durante três dias. Esses medicamentos são encontrados sob a forma líquida, pomada e sabonete.

Em casos de contaminação bacteriana, pode-se acrescentar permanganato de potássio à água do banho na proporção de 1:10.000.

Ivermectina: lançado no Brasil em 1999, é um medicamento eficaz, por via oral, cuja eficiência é demonstrada tanto nos pacientes comuns, como nos imunodeprimidos. A cura é obtida com dose única de 200mg/kg, para adultos e crianças acima de 5 anos. As medidas gerais indicadas no tratamento são: tratar simultaneamente todas as pessoas da família atingidas pela parasitose; lavar e passar a ferro quente as roupas de cama do paciente enquanto durar o tratamento.

PYROGLYPHIDAE — *DERMATOPHAGOIDES FARINAE*

Dermatites humanas e asma são manifestações comuns em crianças e adultos em quase todo o mundo provocadas por pequenos ácaros presentes em poeira doméstica. Tais ácaros pertencem à família Pyroglyphidae, cujas espécies conhecidas foram agrupadas em duas subfamílias: Pyroglyphinae — com espécies encontradas em ninhos de roedores, aves e substratos contendo farinha de peixe, carne ou torta de caroço de algodão e cereais; Dermatophagoidinae, com espécies encontradas em poeira doméstica.

Nesta subfamília encontramos cerca de 15 espécies de pequenos acarinos (em geral medindo menos de 1mm de comprimento), das quais quatro são usualmente vistas no Brasil: *Dermatophagoides farinae, D. pteronyssinus, Euroglyphus maynei* e *Sturmophagoides brasiliensis.* As duas primeiras são cosmopolitas, vivendo na poeira doméstica, depósitos de panos, alimentos, rações etc., e *D. pteronyssinus* é mais comum em regiões úmidas e *D. farinae* em regiões secas. Sabe-se que não só os ácaros, mas especialmente fragmentos e dejetos dos mesmos (antígenos e alérgenos) são responsáveis por diversas manifestações alérgicas do aparelho respiratório humano, inclusive a asma.

Desde 1921 havia uma associação entre inalação de poeira doméstica e asma, mas somente em 1935, na Europa, foi aventada a possibilidade de que os alérgenos seriam pequenos acarinos encontrados na poeira. Entretanto, somente durante a década de 60 é que se comprovou que as manifestações alérgicas respiratórias causadas pela poeira doméstica tinha como alérgeno os ácaros (*Dermatophagoides*) e seus dejetos. Atualmente, os estudos sobre esses ácaros têm se tornado intensos, quer sob o ponto de vista biológico, ecológico, patológico (imunogênico) e profilático.

Fig. 52.4 — Dermatophagoides farinae — *fêmea grávida (aumento 10x) (fotografia gentilmente fornecida pela Profª Neyde S. Moreira).*

Sabe-se que os *Dermatophagoides* passam pelos estádios de ovo, larva hexápoda, ninfa octópoda e adultos octópodos, demorando 20 a 30 dias para completar o seu ciclo. Cada fêmea bota cerca de 25 a 50 ovos durante sua vida (cerca de 20/30 dias), necessitando umidade relativa do ar de 70-80%, temperatura entre 22-28°C e detritos de pele (descamação), de cereais ou de pano para se alimentarem e pro-

Fig. 52.5 — Dermatophagoides sp — *microfotografia de varredura; ácaro freqüentemente encontrado na poeira doméstica e capaz de provocar sintomas alérgicos nas vias respiratórias do homem (aumento de 1.000x) (segundo Wharton, G. W. Science, 167:1382-1383, 1970).*

criarem. Vivem, pois, aos milhares em frestas de assoalhos, camas, móveis estofados, cortinas, roupas guardadas etc. Estes locais, repletos de descamação da pele, sem utilização e limpeza freqüentes (casas, hotéis, móveis pouco freqüentados) tornam-se focos ricos em acarinos que, ao serem inalados, irão provocar sérias crises de asma, rinite ou tosse nas pessoas sensíveis.

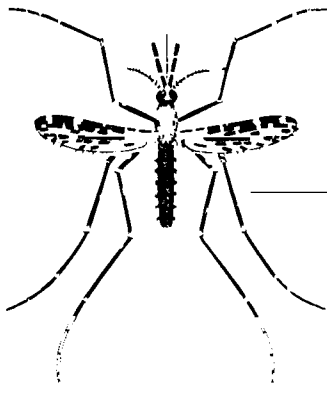
Em Belo Horizonte, Moreira (1975) fez um interessante estudo sobre estes ácaros. A grande maioria pertencia à espécie *D. farinae*, encontrada tanto em residências de higiene aprimorada como nas de precárias condições (Figs. 52.4 e 52.5).

Sugere-se como medida profilática realizar a higiene de casa com pano pouco úmido (para não umidificar o ambiente e nem espalhar a poeira), aplicação de aspirador de pó e incinerar a poeira retirada, usar colchão e travesseiro de espuma, expor a roupa de cama diariamente ao sol e aplicar o fungicida Nipagim (metil-hidroxibenzoato) em solução a 5% nos móveis e assoalhos. Esse fungicida impede a "pré-digestão" das descamações de pele que seriam utilizadas pelos ácaros, matando-os por inanição. Muitas vezes há necessidade de remoção das pessoas sensíveis para ambientes mais secos e frios, onde a proliferação do ácaro é muito reduzida.

Casos de dermatite foram relatados fora do Brasil, tendo como agente causal o *Dermatophagoides scheremetewsky* Bogdanov, 1864. Esse ácaro ataca inicialmente o couro cabeludo, provocando seborréias; quando não tratado, pode disseminar-se pelo corpo, causando neurodermatites difusas, caracterizadas por coceiras constantes.

O ácaro invade os folículos pilosos, promovendo irritação das terminações nervosas e gerando pruridos, que são mais intensos à noite.

O tratamento consiste na aplicação de sarnicidas usuais (Deltacid, Acarsan, Tetmosol etc.) e a limpeza correta do domicílio.

Nos domicílios, os ácaros podem ser controlados pela combinação de métodos biológicos e físicos. O aparelho *Sterilair*, disponível no mercado brasileiro, atua de modo a ressecar o ar, eliminando, conseqüentemente, os fungos responsáveis pela pré-digestão dos nutrientes dos ácaros. Pela interferência na cadeia alimentar, os ácaros morrem por inanição.

Controle de Insetos 53

David Pereira Neves

INTRODUÇÃO

Ao se escrever este capítulo, o intuito foi de tentar esclarecer o modo como alguns insetos se tornaram pragas para a saúde pública e agropecuária e quais os recursos que vêm sendo usados para combatê-los.

O reino animal é constituído por cerca de 1.500.000 espécies, das quais aproximadamente 1.100.000 são insetos. Esse espantoso número é encontrado nos mais variados ambientes (terra, água, ar) demonstrando sua extraordinária capacidade de adaptação e reprodução.

A classe Insecta é subdividida em 25 ordens (Protura, Collembola, Thysanura, Ephermeroptera, Odonata, Plecoptera, Embrioptera, Orthoptera, Dermaptera, Isoptera, Corrodentia, Anoplura, Mallophaga, Thysanoptera, Hemiptera, Homoptera, Strepsiptera, Coleoptera, Neuroptera, Mecoptera, Diptera, Siphonaptera, Trichoptera, Lepidoptera e Hymenoptera), que englobam aquele número de espécies.

É fora de dúvida que a grande maioria das espécies é extremamente útil, pois interfere na cadeia alimentar, na degradação do carbono, na polinização das flores e no controle de outras espécies. A minoria (mais conhecida pelos habitantes das cidades e das fazendas) é que representa um problema para a saúde pública e agropecuária. Mas, por que essa minoria se transformou em praga? Seguramente, os fatores mais importantes que determinaram essa transformação são:

a) comportamento e hábito alimentar da espécie;

b) potencial biótico (capacidade reprodutiva) elevado;

c) interferência dos humanos que, alterando o meio ambiente, provocaram um desequilíbrio ecológico, favorecendo a reprodução e a propagação das espécies que possuíam aquelas duas características anteriores (a e b).

Dentro desta linha de idéias, quais foram as principais atividades dos humanos que favoreceram o aumento populacional de alguns insetos? — Desmatamento, monoculturas, criação intensiva de animais, superpopulação humana, condições inadequadas de escoamento de águas servidas, de remoção de dejetos e lixos, precárias condições de moradia, alimentação, vestuário e higiene. Em resumo, as "pragas" são uma conseqüência da insensatez humana de construir sociedades predatórias e desorganizadas social e economicamente. É preciso que se diga que essa "insensatez" é manipulada pelos grupos econômicos dominantes, que impedem a organização social, impedem a democracia verdadeira e impedem o bem-estar sanitário e social da nossa espécie!

Dessa forma, algumas espécies de insetos, encontrando um ambiente propício, com poucos competidores, sem barreiras, alimento fácil e abundante se reproduziram enormemente, tornando-se pragas, quer para a saúde pública, quer para a agropecuária.

MÉTODOS DE CONTROLE

Desde longa data, os humanos vêm lutando contra os insetos nocivos. Os primeiros inseticidas eram óleos minerais, produtos inorgânicos (mercuriais, arsenicais) e extratos de plantas (piretro, nicotina, rotenona etc.) que tiveram largo emprego até 1945, quando entraram em produção os primeiros inseticidas organoclorados: DDT e BHC.

O DDT foi sintetizado em 1874, mas sua ação inseticida só foi descoberta por Müller, em 1938. O seu grande poder inseticida, sua estabilidade elevada e o seu baixo custo fizeram com que, em pouco tempo, se tornasse o inseticida mais largamente usado no mundo todo, tanto na agropecuária, como em saúde pública. O BHC foi isolado e descrito em 1912 por Linden, mas sua capacidade inseticida só foi descoberta durante a Segunda Guerra Mundial, independentemente, na França (1941), Inglaterra (1942), Espanha e Hungria (1943). O isômero do BHC — lindane — é o que possui ação inseticida, tendo sido também largamente usado. Os inseticidas clorados têm como característica uma ação letal não muito rápida e um efeito residual muito longo — de três meses até acima de um ano. Os inseticidas fosforados também começaram a ser produzidos a partir de 1945, principalmente na Inglaterra e nos EUA. Por volta de 1960, entraram no comércio os carbamatos. Esses dois últimos grupos de inseticidas, fosforados e carbamatos, possuem como característica uma ação letal rápida sobre o inseto e um poder residual mais curto — 5 a 30 dias.

Na época da introdução desses inseticidas sintéticos houve grande descaso pela entomologia; não havia nenhum interesse em se estudar a biologia, ecologia e comportamento dos insetos, pois era só aplicar um organoclorado e o problema da praga já estava resolvido. Apenas alguns poucos entomólogos vislumbraram a possibilidade de surgir alguma ineficiência nesta modalidade de controle e persistiam em seus estudos. Acontece que, 20 anos depois da introdução daqueles inseticidas, das 204 espécies de pragas conhecidas, 137 já apresentavam algum tipo de resistência! Os diferentes tipos de resistência (comportamental: fuga ao inseticida; bioquímica: decomposição do produto por enzimas do inseto; genética: substituição de populações sensíveis) obrigaram a se fazer grandes investimentos na pesquisa de novos inseticidas e reiniciar os estudos entomológicos, visando ao melhor conhecimento da biologia, etologia e ecologia das espécies de importância sanitária e agropecuária.

Além do aspecto resistência, foi verificado que a partir do momento em que se utilizava um inseticida ficava-se dependente de seu uso contínuo. Por que isso? É que no ambiente natural, os insetos possuem os seus inimigos naturais que controlam parcialmente as pragas. Ao se usar inseticidas, mata-se a quase totalidade das duas populações, mas as pragas, possuindo maior potencial biótico, mais rapidamente repovoam o ambiente, necessitando nova aplicação do inseticida. Na Fig. 53.1 mostra-se esse fenômeno.

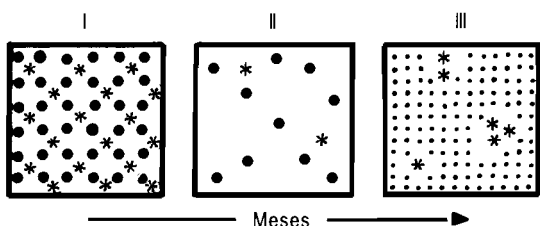
Paralelamente ao fenômeno da resistência dos insetos aos inseticidas começaram a surgir problemas graves de desequilíbrio na fauna, em vista da não degradação dos compostos clorados.

DDT: 4 a 30 anos; BHC: 3 a 10 anos; Aldrin; 1 a 6 anos.

Na realidade, o efeito dos inseticidas (e demais agrotóxicos) sobre o meio ambiente já estava sendo discutido entre os especialistas desde o final dos anos 50. Entretanto, foi um livro escrito em 1962 pela jornalista americana Rachel Carson — *Primavera Silenciosa* — que chamou a atenção do grande público para esse sério problema. A partir daí ocorreu no mundo todo a conscientização dos malefícios do uso indiscriminado e incorreto dos inseticidas. Vários países, acatando orientação da OMS, desenvolveram severa regulamentação no seu uso, chegando alguns a proibi-lo; no Brasil, a Portaria Ministerial nº 356 de 14/10/71 proibiu o uso de inseticidas clorados na agropecuária, inclusive o BHC. Os inseticidas devem ser usados com cautela e por pessoal treinado, unicamente dentro das habitações para controle de vetores de doenças humanas. Na realidade, nem sempre isso ocorre, havendo, inclusive, aplicação de vários inseticidas por diferentes órgãos ou entidades (Ministério da Saúde, Secretaria da Saúde, Ministério da Agricultura, firmas particulares), havendo superdosagens e pondo em risco a vida humana e animal e provocando o desequilíbrio biológico. Por outro lado, a aplicação correta dos defensivos é útil, necessária e com pouco risco para as pessoas envolvidas e o meio ambiente atingido (esses produtos quando bem aplicados podem ser denominados "defensivos", de outra forma transformam-se em "agrotóxicos"...). Aliás, gostaria de enfatizar aqui que apesar da grande periculosidade dos inseticidas, os mesmos são uma arma muito útil para o humanos. Sem sombra de dúvida, as vacinas, os antibiócitos e os inseticidas podem ser considerados como os três produtos que mais deram força para que atingíssemos o atual estágio de desenvolvimento na área de saúde e alimentação. Entretanto, como tudo na vida, quando mal-empregados (em sub ou superdosagens), o efeito, ao invés de ser benéfico, é maléfico.

Fig. 53.1 — *Ação do inseticida sobre o ambiente natural: I) população normal: número de insetos praga (•), semelhante ao número de controladores (X); II) aplica-se inseticida: ambas as populações diminuem; III) alguns meses depois os insetos praga (•) repovoam o ambiente mais rapidamente (adaptado de Ramade, F., Bul. Soc. Zool. de France 97:629, 1972).*

Em vista desses problemas de resistência e desequilíbrios ecológicos, muitas vezes irreversíveis, novos produtos vêm sendo estudados e novas técnicas de controle biológico vêm sendo desenvolvidas e aplicadas. Dos novos produtos testados, os que estão mais em uso hoje em dia são inseticidas sintéticos análogos aos produtos vegetais. Entre esses se destacam os "piretróides" que apresentam alto poder letal sobre os insetos, efeito residual de cerca de 30 a 90 dias, inodoros, de baixa toxicidade para mamíferos e aves e altamente eficientes contra moscas, mosquitos, baratas, formigas, triatomíneos e carrapatos. Em 1949, surgiu o primeiro piretróide sintético: a "aletrina", com baixa estabilidade à luz solar. Entre 1972 e 1974 foram sintetizados na Inglaterra vários piretróides estáveis, e altamente eficientes. Entre estes se destacam as decametrinas — K-Othrine, Decis — que a partir de 1978 vêm sendo largamente indicados e usados na agropecuária e em saúde pública.

O controle biológico, isto é, uso de inimigos naturais (predadores ou parasitos) já era conhecido desde longa data. O primeiro controle biológico sistemático parece ter sido feito em 1888, quando a cochonilha, que era praga dos laranjais da Califórnia, foi controlada pela introdução de uma joaninha (Coccinellidae) importada da Austrália. Atualmente numerosos inimigos naturais são utilizados para controlar milhares de hectares da agricultura nos Estados Unidos, Europa e Rússia. Dentre esses inimigos, os mais usados são micro-himenópteros (*Trichogramma* sp) que parasitam ovos de lagartas. Como predadores (parasitóides) de pupa de *Musca domestica* e *Stomoxys calcitrans* (que são pragas sérias em granjas, fazendas e cidades com baixo nível sanitário) estão sendo usados nos Estados Unidos duas espécies de microimenópteros da família Pteromalidae: a *Spalangia endius* e *Muscidifurax raptor*. Esses dois parasitóides, criados em laboratório, são liberados aos milhares nas áreas afetadas em épocas e pontos estratégicos, funcionando como um valioso mecanismo auxiliar de controle daquelas moscas. Diversos patógenos, como fungos (*Beauveria bassiana, Metarrhyzium anisopliae*) e bactérias (*Bacillus thuringiensis* e *B. sphaericus*), estão sendo produzidos e vendidos em larga escala como "inseticidas biológicos". Esses agentes são cultivados e os esporos vendidos em embalagens que, quando aplicados nos locais

apropriados, provocam doença e morte nas pragas (lagartas, cigarrinha, moscas, mosquitos etc.).

A limitação do controle biológico é que nem sempre é possível ou aconselhável usar um controlador importado. Isto é, o uso de uma bactéria entomófaga oriunda de outro país poderia alterar o equilíbrio ecológico também, atingindo não só a espécie praga, mas também outros elementos componentes da cadeia natural. Dessa forma, o uso de controle biológico requer cuidados especiais, sendo mais indicado, em algumas situações, a pesquisa sobre patógenos entomófagos naturais da região, desenvolvendo-os e aplicando-os na mesma área.

Já há algum tempo vêm sendo estudadas técnicas com base avançadas de controle biológico específico, com base no comportamento, fisiologia e bioquímica dos insetos. Essas pesquisas permitiram a descoberta da existência de semioquímicos (feromônios) de atração social, sexual, alimentar e de repelência, bem como hormônios juvenilizantes (juvabiona), de muda (ecdisona) e esterilizantes. Esses semioquímicos e hormônios são denominados inseticidas de terceira geração e alguns deles já foram sintetizados. Apesar de ainda não estarem sendo utilizados em larga escala, algumas aplicações experimentais na agricultura e na silvicultura demonstraram sua grande potencialidade, especialmente o feromônio de atração sexual de certas borboletas, que é capaz de atrair machos de longas distâncias e que terminam aprisionados em armadilhas próprias.

Em razão de pesquisas que vêm sendo realizadas em controle biológico, numerosas inovações têm ocorrido nesses últimos anos. Os avanços têm sido enormes, tanto no exterior como no Brasil, quer na agricultura, quer em saúde pública. No que concerne à saúde pública, duas linhas de pesquisas vêm se desenvolvendo rapidamente em nosso país: o controle de larvas de Culicidae e Simuliidae por bactérias patogênicas (*Bacilus thuringiensis* var. *israelensis* e *B. sphaericus*) e o controle de larvas e pupas de moscas por microimenópteros parasitóides (abelhinhas) (*Spalangia endius, S. nigroanea, Muscidifurax* sp etc.)

O *B. thuringiensis* Berliner, 1915, apresenta 22 variedades que atacam larvas ou insetos adultos de várias espécies e são mais ou menos patogênicas para eles. De todas as variedades conhecidas, a mais patogênica e mais estudada é a *israelensis*, isolada em 1978 de larvas mortas de mosquitos em criadouros naturais, em Israel. Posteriormente, esta cepa foi isolada em várias partes do mundo, inclusive no Brasil (em Campinas, 1983). A ação tóxica dessa bactéria é a seguinte: da esporulação resultam esporos e cristais ligados, que produzem uma protoxina; as larvas de culicídeos ingerem os cristais, e as proteases digestivas dissolvem a protoxina, originando peptídeos tóxicos (deltatoxina) que agem sobre o epitélio intestinal, promovendo a imediata interrupção da alimentação e morte da larva.

O ingrediente ativo da cultura do *B. thuringiensis* var. *israelensis* é quantificado e preparado em formulações comerciais (pó ou emulsão) por laboratórios particulares e comercializados pelos nomes de Teknar, Vectobac e Bactimos.

Apresenta boa eficiência contra larvas de *Anopheles, Culex, Aedes* e de *Simulium*.

O *B. sphaericus* Smith, 1952, foi isolado também de larvas de mosquitos. Possui cerca de 26 cepas, das quais três são eficientes larvicidas: SSII-1, 1593 e 2013. A primeira foi isolada da Índia, a segunda da Indonésia e a terceira da Romênia. Atuam com bastante eficiência contra larvas de *Culex* e *Anopheles* e reduzida em *Aedes*. Após a ingestão do esporo, há liberação da toxina no tubo digestivo e morte da larva. A vantagem do *B. sphaericus* é que em larvas mortas ou no próprio criadouro pode haver colonização do bacilo com grande produção de esporos (reciclagem), atingindo outras larvas. Em geral, esses bacilos não atingem outras espécies de insetos, répteis, aves ou mamíferos.

Os parasitóides citados têm sido estudados em vários países desde longa data e já em 1968 foram utilizados no controle de moscas nos Estados Unidos. No nosso país, entretanto, apenas em 1984 é que se iniciaram os estudos com os mesmos. Esses microimenópteros têm sido mantidos em laboratório e matam as pupas (ou larvas) ao oviporem nas mesmas para perpetuação de sua descendência. As espécies mais eficientes serão criadas em larga escala e liberadas, no campo, nos meses quentes e úmidos, quando a população de moscas é maior.

Outras modalidades de controle biológico já empregado na prática (ver Capítulo 44 — Controle) são o uso de processo biotérmico que pode ser aplicado em dejetos de animais ou lixo urbano para eliminar larvas de *Musca domestica* e o emprego do *Alphitobius piceus*. A larva desse pequeno besouro mostrou ser muito comum e ótima predadora de ovos e larvas de *M. domestica*, encontradas em dejetos acumulados de galinhas poedeiras criadas em gaiolas.

Controle Integrado

Atualmente, os especialistas indicam o controle integrado como conduta correta para se combater insetos nocivos à saúde pública ou a agropecuária. Na realidade, ele unicamente consta da associação de alguns métodos já citados que, empregados simultânea ou seqüencialmente, apresentam menor custo e melhor resultado. Consta das seguintes etapas:

- estudo pormenorizado da ecologia e etologia (comportamento) da praga;
- aplicação de um inseticida para redução imediata da população nociva;
- emprego de um método biológico indicado para aquele ambiente, fazendo com que a população de insetos nocivos se mantenha baixa e sob controle por longo tempo.

Em saúde pública, o controle integrado é altamente eficiente, mas deve-se enfatizar que o controle efetivo de insetos domésticos fundamenta-se principalmente em:

- higiene e limpeza permanente do domicílio e no seu entorno;
- participação ativa, lúcida e consciente dos moradores;
- melhora das condições sociais, sanitárias e culturais da população!

Resumindo, estão apresentados na Tabela 53.1 os vários grupos de inseticidas.

MODO DE AÇÃO DOS INSETICIDAS

Os inseticidas podem alcançar os insetos e produzir seus efeitos tóxicos de quatro maneiras:

- contato: é absorvido ao entrar em contato com a quitina (ou pele);

Tabela 53.1
Diferentes Grupos de Inseticidas Existentes

Grupos Químicos	*Princípios Ativos e Nomes Comerciais*
I) Inorgânicos (muito tóxicos)	Arsenicais, mercuriais: em desuso atualmente
II) Organonaturais ou botânicos (baixa toxicidade)	Muito usados antigamente: Piretro natural: *Chrysantemo cinerariefolium* (margarida) Nicotina: *Nicotina tabacum* (fumo) Rotenona: *Lonchocarpus* sp (timbó)
III) Organossintéticos (toxicidade variável)	Largamente usados atualmente: Organoclorados: DDT, BHC (Lindane), Dieldrin, Aldrin etc. Organofosforados: Malathion, Asuntol, Dursban, Diazinon, Abate, Diclorvos (DDVP) etc. Carbamatos: Baygon, Sevin, Carbaril etc. Piretróides: K-Othrine, Decis etc.

- ingestão: atua ao ser ingerido pelo inseto;
- fumigação: o inseticida produz vapor que é respirado pelo inseto;
- sistêmico: o inseticida é absorvido pelo animal ou planta e vai atingir o inseto via sangue ou seiva.

Esses mecanismos de ação podem ser isolados ou simultâneos, isto é, um inseticida pode atingir o inseto por um ou dois modos simultaneamente.

Os humanos também podem ser atingido pelas mesmas maneiras, mas a ação tóxica mais grave (dependendo do volume, é claro) é aquela provocada pela fumigação em ambientes fechados ou por contato prolongado na pele.

A ação tóxica do inseticida se faz da mesma maneira sobre os insetos e sobre os humanos. Ela pode ser:

Aguda: quando tem uma capacidade letal alta e rápida (*knock down* elevado); é mais comum entre os fosforados, e carbamatos e piretróides.

Crônica: quando a capacidade letal é menos rápida; é mais comum entre os clorados, pois há um acúmulo continuado no tecido adiposo durante as aplicações feitas.

A toxicologia de vários grupos inseticidas será relatada a seguir, bem como os sintomas clínicos e antídotos recomendados:

Inseticidas Inorgânicos

Ação: atuam por inibição de enzimas que contenham radical SH e inclusive os que participam do ciclo de Krebs.

Antídotos: purgativos salinos, vomitivos, analgésicos.

Inseticidas Organonaturais

Ação: provocam depressão e paralisias no sistema nervoso vegetativo.

Antídotos: lavagem estomacal, respiração artificial, estimulantes cardíacos e respiratórios, oxigenoterapia.

Inseticidas Organossintéticos

Clorados

Podem penetrar pelas vias cutâneas, respiratória e digestiva.

Ação: são lipossolúveis e combinam facilmente com o tecido adiposo e neural. Provocam lesões cerebrais, hepáticas, renais e hemorragias petequiais. Em geral, causam intoxicações do tipo crônico.

Antídoto: depressores do SNC (barbitúricos, tranqüilizantes) aos pacientes que estiverem na fase de excitação (início da intoxicação); recomenda-se ainda banho com água e sabão, vomitivos salinos, leite de magnésia e oxigenoterapia; complementa-se com gluconato de cálcio a 10%, via venosa.

Fosforados e Carbamatos

Podem penetrar pelas mesmas vias citadas.

Ação: são inibidores da colinesterase, provocando sudorese, lacrimejando, náuseas, contrações musculares, vertigens, ansiedade, embaçamento da visão, depressão dos centros respiratórios e cardíacos. Em geral, causam intoxicações agudas.

Antídoto: sulfato de atropina, via subcutânea, intravenosa ou muscular; em intoxicações graves, aplicar via intravenosa 4 a 6mg de sulfato de atropina e depois, de 5 em 5 minutos aplicar mais 2mg até melhora dos sintomas; recomenda-se ainda aplicação de Contrathion, intravenoso e Diparcol, intramuscular.

Piretróides

Atuam principalmente pelas vias cutânea, digestiva e respiratória.

Ação: os piretróides (deltametrina, por exemplo) são hipersensibilizantes e irritantes das mucosas; nos insetos provocam também alterações irreversíveis do sistema nervoso central, promovendo paralisia e morte do artrópode. Nos insetos possui uma capacidade letal (*knock down*) rápida, porém nos mamíferos e aves dificilmente provoca intoxicações agudas nas dosagens e cuidados recomendados.

Antídoto: tratamento sintomático do colapso e anti-histamínico.

No caso de intoxicação por inseticidas clorofosforados (por exemplo, o Dipterex-Neguvon) devem ser tratados primeiro os sintomas pelo fosforado e em seguida o clorado.

RECOMENDAÇÕES PARA APLICAÇÃO DE INSETICIDAS

As recomendações gerais para utilização de inseticidas são:

- Conhecer a biologia e ecologia do inseto a ser combatido.
- Conhecer bem o produto e aplicá-lo nas dosagens recomendadas.
- Evitar os horários mais quentes e aplicar de tal forma que o *vento não dissemine* o produto nem contamine o aplicador.
- A bomba de pulverização deve ser perfeita, sem vazamentos.
- Usar roupas adequadas, luvas e máscaras para uma proteção do corpo, braços, mãos, rosto, narinas etc.
- Lavar a roupa após o uso e tomar banho com água e sabão.
- Manter o vasilhame fora do alcance de animais e crianças.
- Procurar um médico rapidamente no caso de intoxicações.
- Nunca lavar o vasilhame usado deixando os resíduos contaminar rios, lagoas etc.

ROTULAGEM DOS INSETICIDAS

A Portaria Interministerial MA/MS nº 220, de 14/03/79 fez algumas recomendações sobre a utilização e rotulagem dos pesticidas. Esses produtos devem ser embalados em vasilhames (caixas, tubos etc.) contendo uma faixa ou tarja indicativa do grau de toxicidade, obedecendo à seguinte classificação:

- Classe toxicológica I — altamente tóxico — tarja em vermelho vivo.
- Classe toxicológica II — medianamente tóxico — tarja em amarelo intenso.
- Classe toxicológica III — pouco tóxico — tarja em azul forte.
- Classe toxicológica IV — muito pouco tóxico — tarja em verde intenso.

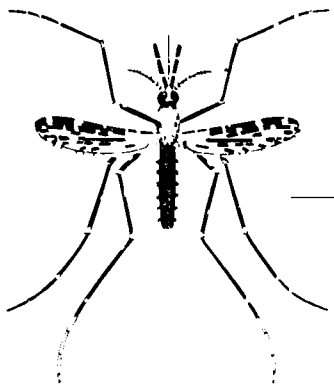
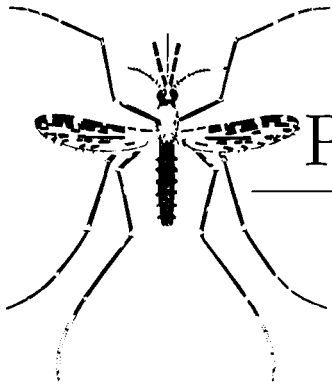
Assim, para uso doméstico e por pessoas não-treinadas só deveriam ser permitidas a aplicação de inseticidas das classes toxicológicas III e IV; os demais seriam aplicados apenas por pessoal treinado, com equipamento especial e em local que não iria contaminar o meio ambiente, os humanos e os animais, mas apenas a praga-alvo. É fundamental, mais uma vez, a conscientização do usuário, fazendo-o ver que está manipulando uma arma poderosa, que poderá auxiliá-lo ou, ao contrário, prejudicá-lo profundamente, por gerações.

Na Tabela 53.2 apresentamos o resumo dos tipos de controle de insetos.

Tabela 53.2
Diferentes Tipos de Controle de Insetos-praga

Químico	Naturais	Piretro, nicotina, rotenosa
	Sintéticos	Clorados — DDT, BHC, Lindane, Aldrin
		Fosforados — Malathion, Paration
		Carbamatos — Baygon, Sevin
		Piretróides — Deltametrina, Aletrina
Biológico	Fungos — Beauveria, *Metarrhyzium*	
	Bactérias — *Bacilus thuringiensis*	
	Parasitóides — *Spalangia, Nasonia*	
	Biotérmico — compactação e cobertura de dejetos ou lixo	
Integrado	Melhoria do manejo de dejetos ou da coleta de lixo	
	Uso correto e no momento estratégico de inseticidas ou de algum controlador biológico	

Parasitoses Emergentes

5

Parasitoses Emergentes 54

Angiostrongylus costaricensis

Omar dos Santos Carvalho
Cristiane Lafeta G.F. de Mendonça
Henrique Leonel Lenzi

INTRODUÇÃO

Decidimos colocar aqui sob a denominação de "parasitoses emergentes" algumas doenças parasitárias comuns em animais e que têm sido assinaladas com maior freqüência no homem em nosso meio ultimamente. Algumas delas são próprias de animais silvestres e outras de animais domésticos, sendo, portanto, zoonoses típicas. As que ocorrem em animais silvestres são pouco conhecidas, necessitando, como veremos, estudos biológicos e epidemiológicos para melhor entendimento. As que ocorre em animais domésticos, por outro lado, já são bem conhecidas e estudadas do ponto de vista veterinário, mas incipientes do ponto de vista humano.

Por motivos os mais variados — alteração do meio ambiente, melhoria das técnicas de diagnóstico, difusão das descobertas recentes — essas parasitoses têm sido assinaladas de forma crescente. Assim sendo, achamos melhor agrupá-las aqui para facilitar o seu estudo.

Os *Angiostrongilylidae* são parasitos de marsupiais, insetívoros, roedores e carnívoros e têm moluscos gastrópodes como hospedeiros intermediários. Esta família se caracteriza pela presença de bursa típica na bolsa copuladora do macho e vulva posterior na fêmea.

As espécies do gênero *Angiostrongylus* parasitam artérias pulmonares, mesentéricas ou coração de roedores, insetívoros e carnívoros. Dentre as 19 espécies existentes, duas se destacam por terem os humanos como hospedeiros: *Angiostrongylus cantonensis* Alicata 1962, causador da meningite eosinofílica na Ásia e sul do Pacífico, e *A. costaricensis* Morera & Céspedes 1971, agente etiológico da angiostrongilíase abdominal nas Américas.

O *A. costaricensis* é encontrado desde o sul dos EUA até o norte da Argentina, sendo sua maior ocorrência na América Central. Este verme é dióico, com diferentes estágios em seu ciclo de vida e heteroxênico, envolvendo roedores e moluscos como hospedeiros definitivos e intermediários, respectivamente.

MORFOLOGIA

Os vermes adultos possuem corpo filiforme, cutícula transparente e lisa. Suas extremidades são cônicas, espessas e ligeiramente estriada, com a caudal ventralmente curvada em ambos os sexos (Figs 54.1A e B). A abertura oral é simples, circular e rodeada por seis papilas sensoriais, não possuindo cápsula bucal (Fig 54.1C). A boca contém seis papilas sensoriais dispostas em dois círculos, não possuindo cápsula bucal. O poro excretor se encontra na junção do esôfago com o intestino.

Macho

O macho mede entre 12 e 18,9 mm de comprimento e 0,16 e 0,31 mm de diâmetro. As extremidades são delgadas e estriadas, com a anterior arredondada e a distal afilada. O esôfago é claviforme. O testículo origina-se posteriormente à junção esôfago-intestino. A cloaca possui abertura em forma de crescente, apresentando três papilas atrás de sua abertura. A extremidade caudal termina em estrutura pontuda e com espículas para o acasalamento (dimorfismo sexual). A bolsa copulatória é simétrica e bem desenvolvida (Figs. 54.1A, 1B, 1D e 54.2E).

Fêmea

A fêmea possui um comprimento variando de 22,5 a 30,3 mm, com diâmetro médio de 0,22 a 0,35 mm. Os tubos uterinos originam-se posteriormente à junção do esôfago claviforme com o intestino e continuam até a região posterior, espiralando-se ao redor do intestino, até terminar em uma curta vagina, bem próximo à vulva. A vulva e o ânus abrem-se no terço final do corpo. A extremidade caudal da

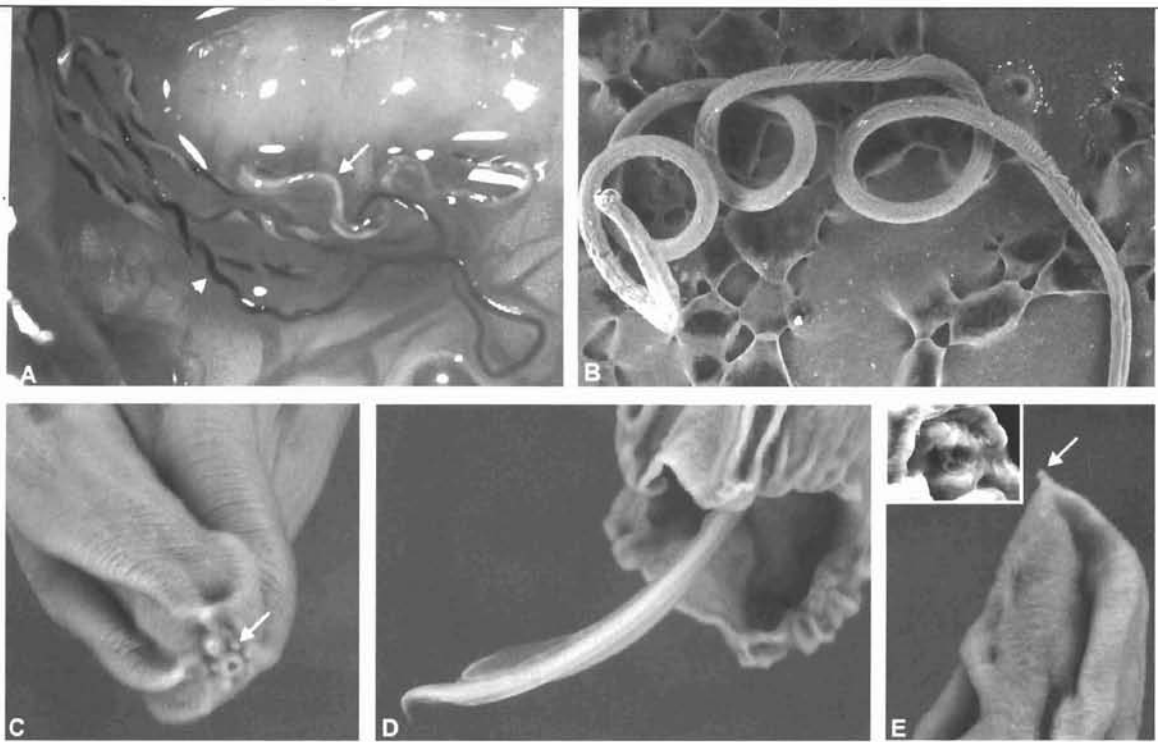



Fig. 54.1 — *A) Vermes adultos machos e fêmeas, com aspecto filiforme, recém isolados de artéria íleo-cecal de* Sigmodon hispidus. *As fêmeas estão repletas de material sanguíneo em seu intestino (cabeça de seta), enquanto os machos apresentam-se com aspecto mais esbranquiçado (seta). B) Verme adulto macho filiforme mostrando a extremidade distal com bolsa copulatória (lado esquerdo da figura) (microscópio eletrônico de varredura a baixo vácuo). C) Extremidade anterior de verme adulto macho apresentando a abertura oral, rodeada por seis papilas sensoriais (seta). D) Bolsa copulatória com uma das espículas exteriorizada. E) Extremidade distal de fêmea com projeção apical. Em detalhe, orifício vulvar, envolto por prega circular.*

fêmea é cônica, diferenciando-se assim do macho, com pequena projeção no ápice (Figs. 54.1A, 54.1E e 54.2E).

Larvas

Como todo nematoda, o *A. costaricensis* sofre quatro mudas, duas ($L_1 \rightarrow L_2 \rightarrow L_3$) no hospedeiro invertebrado e duas ($L_3 \rightarrow L_4 \rightarrow$ adulto) no vertebrado. As larvas são cilíndricas, apresentando a extremidade anterior arredondada e a posterior, gradualmente atenuada, com extremidade distal pontiaguda.

As larvas L_1, eliminadas nas fezes do roedor, medem cerca de 0,22 a 0,29 mm de comprimento por 0,01 a 0,02 mm de diâmetro. Duas longas cristas ou alas percorrem todo o corpo, situadas simetricamente uma em cada lado, dividindo-o em porções dorsal e ventral. Possuem esôfago claviforme fino e delgado. O intestino é tubular, repleto de material granular e, no meio de sua extensão, situa-se o primórdio genital. O ânus está localizado na extremidade final que possui, no lado dorsal, um estreitamento (Fig. 54.2A).

As larvas L_2 possuem entre 0,28 e 0,37 mm de comprimento por 0,04 mm de diâmetro. A morfologia interna é comprometida pela dificuldade de visualização em decorrência dos grânulos de reserva nutricional, predominantemente lipídeos, que impedem seu estudo (Figs. 54.2C e 2D).

As larvas L_3 medem de 0,40 a 0,54 mm de comprimento por 0,02 a 0,03 mm de diâmetro. É nesta fase que a larva se torna infectante para o hospedeiro vertebrado. Também exibe duas cristas ou alas laterais, sendo mais espessas que na L_1. O esôfago é claviforme e, como na L_1, apresenta um nervo ou anel. O poro excretor localiza-se no terço médio do corpo da larva, enquanto o ânus abre-se no terço final (Fig. 54.2B).

Nas larvas L_4, o dimorfismo sexual já pode ser observado pela diferença de tamanho, o macho medindo 0,875 mm, e a fêmea, 0,925 mm de comprimento.

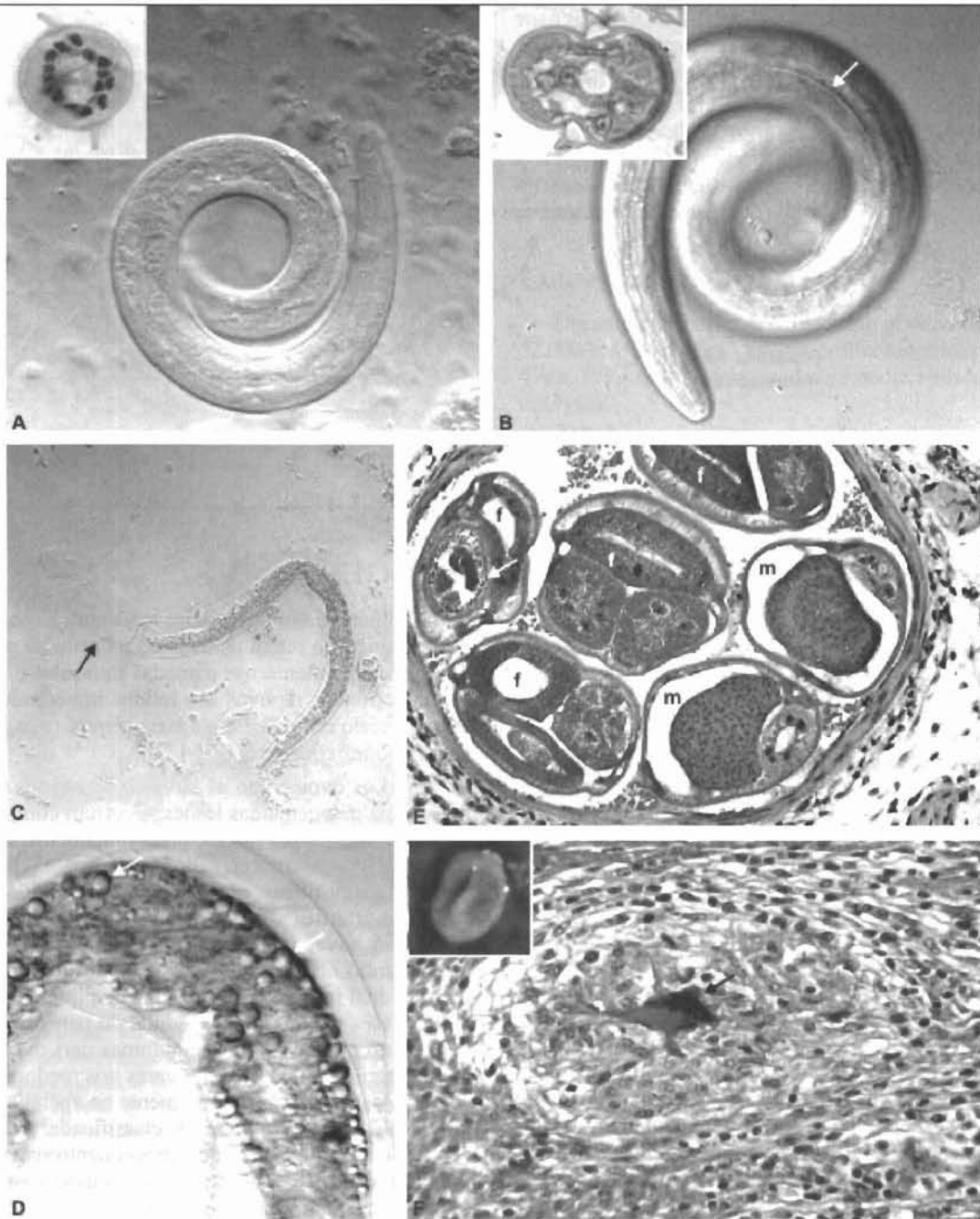
BIOLOGIA

Hábitat

O hábitat final dos vermes adultos são os ramos ileocecais das artérias mesentéricas superiores e, às vezes, os ramos intra-hepáticos.

Ciclo biológico

As larvas L_1, ao serem eliminadas nas fezes do roedor, podem contaminar seu hospedeiro invertebrado pela via oral e/ou cutânea (Fig. 54.3).

As larvas, quando ingeridas pelo molusco, ultrapassam a parede do trato digestivo e, pela via renal, retal e principalmente por embolização vascular, acessam o tegumento (hábitat final) do molusco. Podem também parasitar outros órgãos, ficando retidas pela reação celular, continuando o desenvolvimento larvar. Este fato demonstra a utilização por parte do parasita dos mecanismos de defesa do hospedeiro. O *A. costaricensis* utiliza a reação celular do hospedeiro tanto para seu desenvolvimento quanto para a eliminação larvar através do muco dos moluscos.

Fi. 54.2 — *A) Larva L_1 vista em microscopia confocal, com contraste de fase diferencial de Nomarski. Em detalhe, corte transversal corado em hematoxilina-eosina, mostrando núcleos do epitélio intestinal e alas ou cristas laterais, em ambos os lados, dividindo o corpo larval nas porções ventral e dorsal. B) L_3 em microscopia confocal (contraste diferencial de Nomarski), mostrando uma das alas laterais em toda a extensão do corpo larval (seta). Em detalhe, as alas ou cristas laterais estão exemplificadas em corte transversal, mostrando-se mais espessas que nas L_1. C) L_2 em processo de muda, com perda da cutícula (seta). D) L_2 repleta de gotículas de lipídeos (setas) e envolta por cutícula de fase anterior (microscopia confocal-contraste diferencial de Nomarski). E) Corte transversal de artéria mesentérica de* Sigmodon hispidus *repleta de vermes adultos machos (m) e fêmeas (f), notando-se inclusive a presença de espermatozóides (seta) fecundando ovos no útero. F) Granuloma em parede intestinal de paciente constituído essencialmente por células epitelióides, centrado por célula gigante (seta). Em detalhe, ovo isolado, visto em microscopia eletrônica de varredura a baixo vácuo.*

A infecção cutânea ocorre, preferencialmente pela penetração de L_1 através de ductos excretores de células mucosas, alojando-se bem próximo dos ductos.

No molusco, as L_1 sofrem duas mudas. A primeira ($L_1 \rightarrow L_2$) ocorre no 4º dia, seguida de uma segunda muda ($L_2 \rightarrow L_3$) entre o 11º e o 14º dia, completando sua maturidade no 19º dia.

A infecção do molusco provoca mobilização sistêmica amebocitária e formação de granulomas (Fig. 54.4A). Estas reações foram observadas a partir de duas horas de infecção, culminando, no 4º dia, em granulomas típicos, podendo provocar embolia vascular com espessamento das paredes e dilatação dos vasos nos moluscos (Fig. 54.4B).

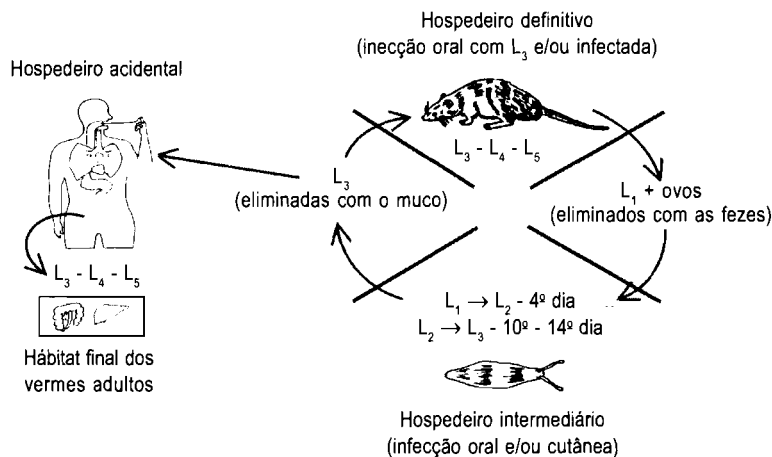



Fig. 54.3 — *Ciclo biológico do* A. costaricensis.

Acredita-se que a eliminação larvar seja um processo acidental e mecânico, já que as L_3, no interior do molusco, são imóveis. A eliminação se dá após ruptura dos granulomas pelas contrações musculares da lesma, durante sua locomoção ou quando tocadas, e contribui para a manutenção do ciclo do parasito. As demais larvas, retidas nos órgãos invadidos, podem dar continuidade ao ciclo do parasito, quando os moluscos são ingeridos pelo hospedeiro vertebrado.

No hospedeiro definitivo, o parasito utiliza os três sistemas vasculares: via linfático/arterial (principal) e venosa (secundária) (Fig. 54.5). Após a penetração na parede intestinal, a maioria das larvas alcança os vasos linfáticos das vilosidades, enquanto outras caem em vênulas da parede intestinal.

As larvas que penetram os vasos linfáticos atravessam os linfonodos mesentéricos, onde, no 3º dia (via linfática), ocorre a terceira muda ($L_3 \rightarrow L_4$), saem pelos vasos linfáticos eferentes e caem na circulação linfática. Chegam ao sangue venoso pelo ducto torácico, passando rapidamente pelo coração, e daí para a circulação pulmonar. Ao retornarem ao coração, os parasitos ganham a circulação arterial, onde ocorre a quarta muda (7º ao 9º dia), e podem ser encontrados em artérias de vários órgãos, até se instalarem nos ramos ileocecais da artéria mesentérica superior, seu hábitat final.

As L_1, infectantes para o hospedeiro invertebrado, são eliminadas através das fezes do roedor por movimentos ativos ou junto com material necrótico, devido, principalmente, à necrose da mucosa intestinal.

As larvas que alcançam as vênulas intestinais dirigem-se ao fígado pela veia porta e permanecem em seus ramos intra-hepáticos, onde transformam-se em vermes adultos e depositam seus ovos. As alterações patológicas nesse órgão são decorrentes do trânsito venoso, indicando que o fígado é um sítio alternativo na maturação e no desenvolvimento do *A. costaricensis*.

TRANSMISSÃO

Os roedores e o homem se infectam por via oral, ao ingerirem moluscos parasitados e/ou alimentos e água contaminados com as larvas L_3.

PATOGENIA

O humano é um hospedeiro acidental. Uma intensa reação inflamatória retêm os ovos do parasito na parede intestinal, principalmente nas camadas muscular e submucosa. Em decorrência, os ovos são retidos impedindo a continuação do ciclo do parasito e a larvogênese (ovo $\rightarrow L_1$) é um fenômeno infrequente (Fig. 54.2F).

Tanto os ovos como as larvas e os vermes adultos participam na patogenia das lesões. Ocorrem comprometimentos vasculares segmentares, predominantemente nos vasos mesentéricos, caracterizados por linfagites, flebites e arterites eosinofílicas, essas com vermes adultos no seu interior. As arterites são centrípetas (o infiltrado inflamatório começa na adventícia) e podem se complicar por trombose, ocasionando necrose dos órgãos comprometidos. Eosinofilia tecidual intensa, estimulada pela eliminação de antígeno das fases ovular, larvar e adulta do parasito é freqüente, bem como o encontro de granulomas peri-ovulares no homem e peri-ovulares e peri-larvares nos roedores. As lesões anatômicas localizam-se geralmente no apêndice cecal, íleo terminal e cecum e podem ser classificadas como pseudoneoplásicas, com acentuado espessamento na parede intestinal, e esquêmico-congestivas, mostrando áreas segmentares de congestão e necrose. Ambos os tipos de lesões intestinais podem ser perfurantes, determinando quadro grave de abdome agudo com peritonite e sépsis, responsáveis por um índice de letalidade que varia de 1,7%, na Costa Rica, a 7,4%, no Brasil.

DIAGNÓSTICO

O fato de os ovos ficarem retidos na parede intestinal e de a larvogênese ser um fenômeno raro em humano impossibilitam o diagnóstico parasitológico da angiostorngilíase pelo exame de fezes. O diagnóstico só pode ser feito após intervenção cirúrgica, quando vermes adultos, associados a infiltrado eosinofílico, arterite eosinofílica, granuloma e presença de ovos forem identificados nas arteríolas do mesentério ou da parede intestinal. Às vezes, a detecção, em tecido, de ovos característicos é suficiente para confirmar o quadro patológico. Comumente, o diagnóstico é confirma-

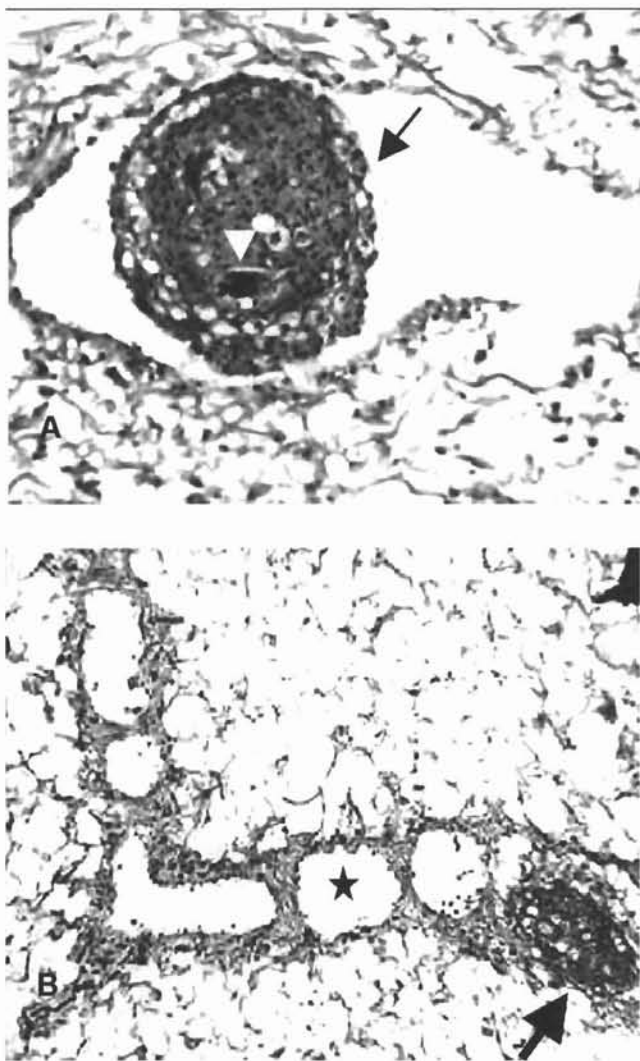



Fig. 54.4 — Sarasinula. marginata *infectada com* Angiostrongylus costaricensis *(tempo de infecção: 30 dias) (HE, 200x. Bar = 50µm). A) Granuloma esférico intravascular (seta) constituído por duas camadas contendo larva (cabeça de seta). B) Granuloma (seta) aderido à parede de uma das câmaras de uma meta-arteríola (estrela), a qual mostra espessamento difuso de sua parede.*

do, histologicamente, pela detecção de vermes adultos intra-arteriais em peças cirúrgicas

Para agravar a situação, esta parasitose, além de ser de difícil diagnóstico, pode ser confundida com neoplasia (especialmente linfomas em crianças), apendicite de outras etiologias, tuberculose intestinal, doença de Crohn e enterite regional.

Contudo, existe um conjunto de dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos que podem auxiliar no seu diagnóstico.

Clínico

O principal sintoma é dor abdominal, localizada na fossa ilíaca direita ou difusa e, algumas vezes, no hipocôndrio direito, mesogástrio e epigástrio. A angiostrongilíase também manifesta-se com febre, acompanhada ou não por anorexia, náuseas e vômitos, tumoração abdominal palpável, obstrução intestinal e sinais de abdome agudo.

As alterações intestinais como edema da parede, distensão gasosa das alças, formação de níveis hidroaéreos extensos na parte superior do abdome, podem ser observados em exames radiológicos quando em posição vertical, pneumoperitônio é infreqüente.

Laboratorial

Durante a infecção, a leucocitose pode variar de 8.000 a 52.000 leocócitos/mm^3, e a eosinofilia sangüínea periférica de 4% a 70%, diminuindo gradativamente após a intervenção cirúrgica.

Até o momento, testes sorológicos mostraram pouca sensibilidade e especificidade, e o diagnóstico baseado em PCR mostrou-se eficiente, porém não foi estudado com outros parasitos humanos.

TRATAMENTO

Não existe tratamento específico e os anti-helmínticos, como tiabendazol, dietilcarbamazina e levamisole, são contra-indicados, pois podem induzir migração errática dos vermes e agravamento das lesões. Em áreas endêmicas da angiostrongilíase, é imperativo investigar com profundidade a causa da eosinofilia sangüínea antes da prescrição de anti-helmínticos.

EPIDEMIOLOGIA

O *A. costaricensis* tem demonstrado um certo grau de inespecificidade quanto aos seus hospedeiros definitivos e intermediários. De fato, tem sido observado, na natureza, parasitando várias espécies de roedores: *Rattus rattus, R. novergicus, Zygodontomys microtimus, Liomys adspersus, L. salvini, Oryzomys fulvescens, O. caliginosus, O. nigripes, O. albigularis, O. ratticeps, Tylomys watsoni, Peromyscus nudipes*, e *Proechimys sp.*, sendo o *Sigmodon hispidus*, na América Central e *Orizomys nigripes*, no sul do Brasil, os mais importantes. Também já foi encontrado parasitando mamíferos não-humanos (*Saguinus mystax*) e quati (*Nasua narica bullata*).

Com relação aos hospedeiros invertebrados, os moluscos da família Veronicellidae são tidos como os mais importantes: *Sarasinula plebeius*, na América Central, e *Phyllo-caulis variegatus* e *S. linguaeformis*, no sul do Brasil. Nesta região foram encontrados naturalmente infectados *Limax maximus, L. flavus, Bradybaena similaris, Belo-caulus angustipes, P. soleiformis, Helix aspersa* e *Dero-ceras laeve*.

Em decorrência de sua inespecificidade, vários outros moluscos de hábitos terrestres ou aquáticos mostraram-se experimentalmente suscetíveis, como *Achatina fulica, Veronicella occidentalis, S. marginata, P. boraceiensis, Megalobulimus* e os planorbídios *Biomphalaria tenagophila* e *B. glabrata*.

A angiostrongilíase abdominal foi diagnosticada em pessoas de diferentes idades, sexo, cor e grupos sócio-econômicos, de áreas urbanas e rurais. Entretanto, as crianças apresentam-se mais infectadas, provavelmente devido ao há-

Fig. 54.5 — *Vias migratórias do* Angiostrongylus costaricensis *no hospedeiro definitivo (*Sigmodon hispidus*).*

bito de levar à boca objetos ou alimentos que podem estar contaminados.

Temperatura, umidade e precipitação pluviométrica podem interferir na epidemiologia dessa doença. De fato, o frio pode inibir o desenvolvimento larvar do parasita, enquanto condições ideais de temperatura e umidade favorecem a locomoção e reprodução do molusco, aumentando a chance de contato, do molusco ou de suas secreções, com o homem. Estes fatores podem explicar a provável sazonalidade da angiostrongilíase abdominal no sul do Brasil, onde as estações climáticas são bem definidas.

O desequilíbrio ecológico, como o uso indiscriminado de agrotóxicos, também pode interferir no ciclo biológico, uma vez que elimina predadores e parasitas naturais dos moluscos, com conseqüente aumento populacional destes e possibilidade de infecção humana.

DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A distribuição da angiostrongilíase abdominal parece coincidir com a presença de médicos alertados para esta doença. De fato, na Costa Rica, onde foi descrita pela primeira vez, a taxa de infecção é de 12 para cada 100.000 habitantes e na região sul do Brasil, onde são desenvolvidos vários trabalhos de pesquisas, já foram relatados 28 casos.

Casos humanos foram notificados em Honduras, Venezuela, México, El Salvador, Argentina, Zaire, Martinica, Nicarágua, Panamá, Guadalupe, Estados Unidos da América e Guatemala. Além desses países, a ocorrência do parasito, sem evidência de infecção humana, já foi observada no Peru, no Equador e na Colômbia.

No Brasil, até o momento, foram relatados 45 casos de angiostrongilíase abdominal. A doença concentra-se nas regiões Sul e Sudeste. A maioria dos casos localiza-se no norte do estado do Rio Grande do Sul (28 casos), enquanto outros casos já foram relatados em Santa Catarina (4), Paraná (4), São Paulo (4), Distrito Federal (2), Minas Gerais (2) e Espírito Santo (1) (Fig. 54.7).

Acredita-se que, devido às limitações diagnósticas, essa enfermidade, provavelmente, tem sua prevalência subestimada.

PROFILAXIA

O esclarecimento da população em relação ao cuidado na alimentação com verduras e frutas é a melhor medida profilática. A utilização de substâncias de baixo custo, acessíveis à população e com ação deletéria sobre as larvas, como o vinagre puro, solução de sal de cozinha saturado e hipoclorito de sódio (1,5%) são recomendados nas áreas endêmicas. O tratamento das verduras com estas substâncias deve ser parte de um conjunto de medidas profiláticas e não uma medida isolada.

Nos casos mais graves, é necessário recorrer à intervenção cirúrgica com ressecção das regiões afetadas. A evolução após a cirurgia costuma ser boa, levando o paciente à cura, pois é comum os casais de vermes adultos encontrarem-se agrupados, com exclusividade, na área afetada.

Syngamus laryngeus

David Pereira Neves

A família Syngamidae apresenta duas espécies bem conhecidas: *Syngamus trachea*, parasito de traquéia de aves e *S. laringeus*, Railliet, 1899 (também denominado *Mammomonogamus laryngeus*), que é um parasito de laringe e brônquios de bovinos, búfalos, caprinos e do homem.

No homem já foram diagnosticados numerosos casos, nos mais diversos países; no Brasil, até o presente, foram assinalados 22 casos. Em vista de sua grande disseminação entre os animais e dificuldade de diagnóstico no paciente, é provável que o número de pessoas parasitadas em nosso meio seja muito maior.

Os pacientes de singamose queixam-se de tosse crônica (quatro a seis meses), muitas vezes com fortes acessos de tosse e eliminação de catarro sanguinolento, principalmente à noite. Ao exame rinolaringológico, a laringe apresenta-se muito irritada. Há relatos de manifestações asmáticas também, e algumas queixas podem levar a um erro de diagnóstico, sugerindo tratar-se de pacientes psiquiátricos.

Morfologia: o *S. laringeus* é um helminto de sexos separados; o macho mede cerca de 3 mm e a fêmea 8 a 9 mm. Têm cor avermelhada e vivem permanentemente acasalados, pois o macho "segura" a fêmea com auxílio de uma forte bolsa copuladora. A cápsula bucal é bem desenvolvida, munida de oito dentes em sua base. Ovos semelhantes aos de ancilostomídeos, porém com membrana dupla.

Ciclo biológico: as fêmeas eliminam ovos com uma massa de células que são deglutidos e eliminados com as fezes; chegam ao exterior, onde embrionam-se em poucos dias; a larva 3 (infectante) sai do ovo e permanece com uma bainha. Essa larva pode ser ingerida com algum alimento ou dentro de algum invertebrado (artrópode, molusco) que a ingeriu anteriormente. Chega ao tubo digestivo, de onde cai na corrente sangüínea alcançando, em seguida, pulmões e laringe.

Diagnóstico: até o momento, o diagnóstico humano foi feito pela eliminação do helminto durante um forte acesso de tosse ou remoção do verme durante o exame rinolaringológico. É provável que o exame de fezes e o encontro do ovo característico esclareçam o problema.

Epidemiologia: não se conhece bem, mas em todos os casos os pacientes relatam ter contato freqüente com os hospedeiros usuais.

Terapêutica: não se conhece, mas é provável que o tiabendazole possa surtir algum efeito.

Na maioria dos casos, quando há remoção do helminto, cessam os sintomas e não há necessidade de se fazer tratamento com anti-helmíntico.

Lagochilascaris

Dulcinéia Maria Barbosa Campos

INTRODUÇÃO

São conhecidas cinco espécies do gênero *Lagochislascaris: L. minor* Leiper, 1909; *L. major* Leiper, 1910; *L.*

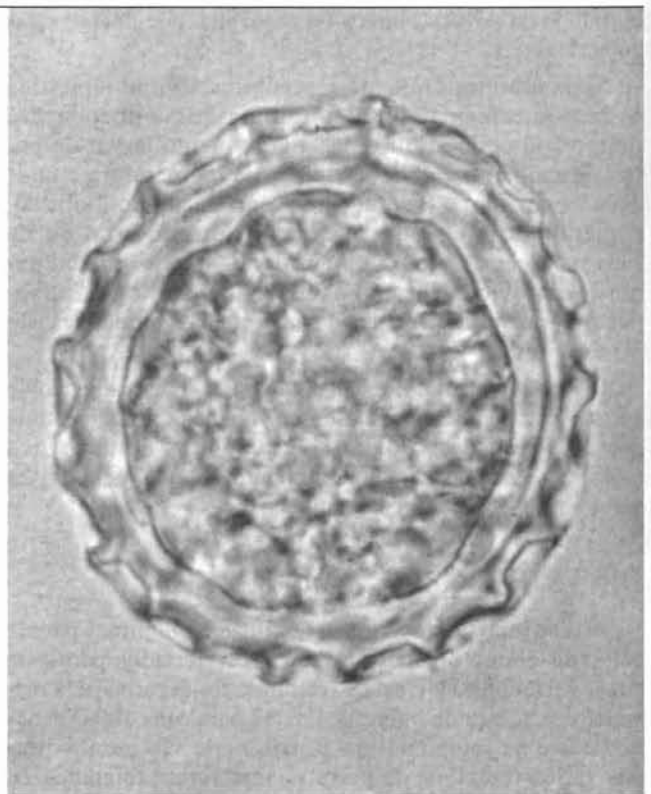
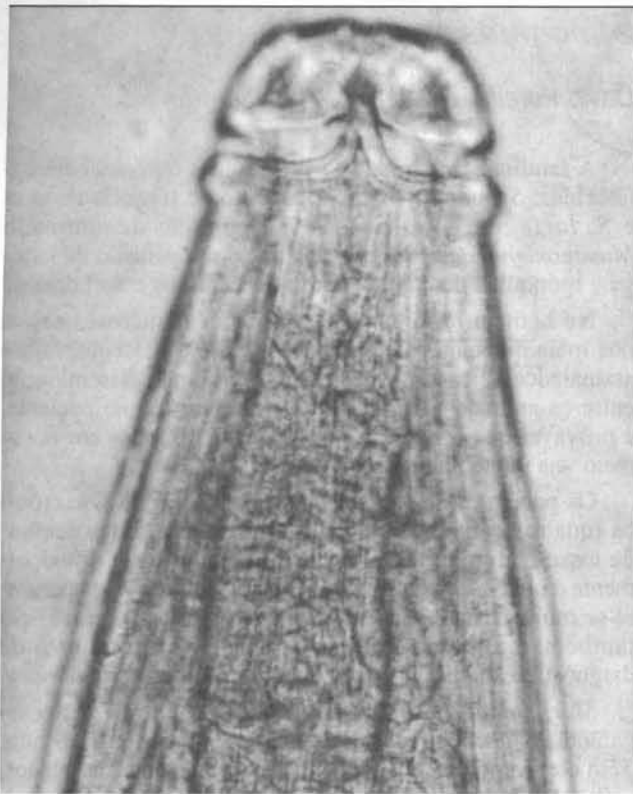



Fig. 54.6 — A. Extremidade anterior de verme adulto de L. minor recuperado de gato doméstico infectado experimentalmente. B. Ovo de L. minor (aumento 40 x 10 — notar sua grande semelhança com ovo de A. lumbricoides).

turgida (Stossich, 1902) Travassos, 1924; *L. buckleyi* S-*prent*, 1971 e *L. sprenti* Bowman *et al.*, 1983. As espécies *L. major* e *L. buckleyi* foram descritas em material obtido de felídeos silvestres; *L. turgida* e *L. sprenti*, em marsupiais. *L. minor* tem sido encontrada no homem e, eventualmente, em cão e gato domésticos. Ainda não se conhece o hospedeiro natural deste parasito; acredita-se que seja um felídeo silvestre.

A lagochilascariose, ou lagochilascaríase humana, ainda não constitui problema de saúde pública em nenhuma país do mundo, entretanto, o crescente aumento do número de casos da doença no Brasil a coloca na condição de doença emergente. Apresenta uma distribuição geográfica limitada ao continente americano, sendo encontrada nos seguintes países: Brasil, Venezuela, Colômbia, Trinidad-Tobago, Suriname, Bolívia, México e Costa Rica. O Brasil lidera a casuística, sendo que a maior concentração de casos ocorre na Amazônia brasileira, nos estados de Pará, Rondônia, Tocantins, Acre, Mato Grosso e Roraima. Além da região amazônica, há um caso descrito em cada um dos estados: Goiás, Mato Grosso do Sul, São Paulo, Paraná. A infecção pelo verme tem sido relatada em pessoas de nível econômico inferior, que habitam o meio rural, utilizando freqüentemente carne de animais silvestres como alimento.

MORFOLOGIA

Os vermes adultos de *L. minor* apresentam, na extremidade anterior, dois lábios subventrais e um lábio subdorsal, separados do resto do corpo por uma estrutura semelhante a um colar denominado sulco pós-labial; em seguida, o sulco pós-labial insinua-se entre os lábios, originando os interlábios; esses têm forma triangular (Fig. 54.6). O esôfago é mais estreito anteriormente, alargando-se lentamente em direção à região do corpo do verme; ao esôfago seguem-se o intestino, reto e ânus. Duas asas laterais têm início na região esofagiana, estreitando-se até desaparecer no terço final do corpo.

Vermes adultos machos: medem entre 6,4 e 11,5 mm de comprimento, cauda curta, quando mortos apresentam a extremidade posterior recurvada ventralmente; testículos enovelados situados na porção média do corpo; os testículos diferenciam-se em uma vesícula seminal, e esas, em um ducto ejaculador, fortemente desenvolvido, na região posterior do corpo. Há dois espículos longos, de tamanho semelhantes, dotados de membrana alar e menores que o ducto ejaculador.

Vermes fêmeas: medem entre 5,5 a 13 mm de comprimento; extremidade posterior reta; vulva localizada logo após a metade do corpo, vagina relativamente longa, comunicando-se com o útero que, por sua vez, se divide em dois ramos, estreitando-se posteriormente para originar os ovidutos e ovários.

Ovos: ovos obtidos de abscessos humanos medem aproximadamente 44x40 a 54x42 micrômetros (Fig. 54.6). São arredondados de casca espessa e muito semelhantes aos de *Ascaris lumbricoides*, diferem desses por apresentar 15 a 26 reentrâncias na linha equatorial (lembram a tampinha de garrafa).

BIOLOGIA

Hábitat

Todos os estádios do ciclo biológico de *L. minor* podem ser encontradas em abscessos subcutâneos da região cervical (Fig. 54.7), osso mastóide, região retroauricular, orofaringe (tonsila, alvéolo dentário), ouvido médio, pulmões, olho e sistema nervoso central do homem.

Ciclo Biológico

Smith *et al.*, 1983, formularam a hipótese de que o homem se infectaria por *L. minor* ao ingerir carne crua ou mal cozida de mamíferos contendo larvas encapsuladas do parasito. Campos *et al.*, 1989, 1990, 1992, confirmaram a referida hipótese quando descreveram o ciclo biológico de *L. minor*, utilizando um modelo experimental constituído por camundongo e gato doméstico. Através desses estudos relataram a ocorrência de duas mudas cuticulares e o desenvolvimento da larva de terceiro estádio no interior de ovos de *L. minor*. Em camundongos inoculados com ovos infectantes, por via oral, observaram a eclosão de larvas no intestino, migração para o fígado, pulmões e encistamento na musculatura esquelética e tecido subcutâneo (Fig. 54.9).

A utilização da via hematogênica por larvas de terceiro estádio de *L. minor* em camundongos, hospedeiros intermediários, foi confirmada por Farah, 1999. Nessa oportunidade, observou que as larvas eclodidas dos ovos alcançam o fígado através da veia porta. Através da grande circulação, alcançam a musculatura esquelética, tecido subcutâneo, pâncreas, gordura peri-renal e demais localizações.

Segundo Campos *et al.*, 1992, em gatos inoculados com ovos infectantes, o parasito não alcança a maturidade sexual. Porém, em gatos alimentados com carcaças de camundongos infectados, as larvas de terceiro estádio eclodem dos cistos no estômago, migram para as porções superiores do tubo digestivo, alcançando a fase adulta em tecidos do orofaringe (lesões uni e bilaterais no palato, tonsila, faringe respiratória) linfonodos cervicais, tecido do pescoço, mandíbula, seios nasais, ouvido, alvéolo dentário, pulmões e cérebro. Ovos do parasito podem ser encontrados no local das lesões e em fezes, quando abscessos de orofaringe originam fístulas para a luz do tubo digestivo. Dessa forma, camundongos atuam como hospedeiros intermediários, e gatos, como hospedeiros definitivos do verme (Fig. 54.9).

Paçô *et al.*, 1999, observaram que roedores silvestres: *Dasyprocta agouti* (cutia), *Cavia porcellus* (preá) e *Calomys callosus* respondem à infecção experimental por *L. minor* de maneira semelhante ao camundongo, hospedeiro intermediário experimental. Vermes adultos são encontrados em tecidos de gatos alimentados com carcaças de roedores infectados. Acredita-se que roedores silvestres possam atuar como hospedeiros intermediários ou hospedeiros paratênicos de *L. minor* na natureza e servir como fonte infecção para o homem, uma vez que algumas destas espécies são empregadas como alimento em regiões de ocorrência da doença. Esses dados permitem sugerir que a infecção humana seja decorrente da ingestão de carne crua ou mal cozida do hospedeiro intermediário infectado, de maneira semelhante ao que ocorre na teníase (Fig. 54.8).

PATOGENIA E SINTOMATOLOGIA

A lagochilascaríase é uma patologia de evolução, normalmente, crônica com formação de abscesso fistulados contendo, muitas vezes, todos os estádios do ciclo evolutivo do parasito, ou seja: ovos, larvas de primeiro, segundo, terceiro e quarto estádios e vermes adultos. Na fase inicial da doença, alguns pacientes relatam febre diária, inapetência, perda de peso e adenopatia. Nos casos de comprometimento cervical, relatam o surgimento de uma tumoração que aumenta gradativamente de tamanho, podendo atingir cerca de 10 cm de diâmetro, fistulando-se espontaneamente. Os sintomas variam em função da localização do parasito; têm sido relatados quadros de otalgia, mastoidite, rinite. Dos abscessos, drena intermitentemente uma secreção purulenta fétida, geralmente rica em ovos. Há indivíduos que permanecem infectados durante cinco a dez anos, havendo melhora do quadro clínico e, em seguida, reagudização dos processos parasitários após interrupção do tratamento. Por outro lado, casos de infecção pulmonar

Fig. 54.7 — *Infecção humana por L. minor. Lesão cervical de paciente com 22 anos, natural de Conceição do Araguaia.*

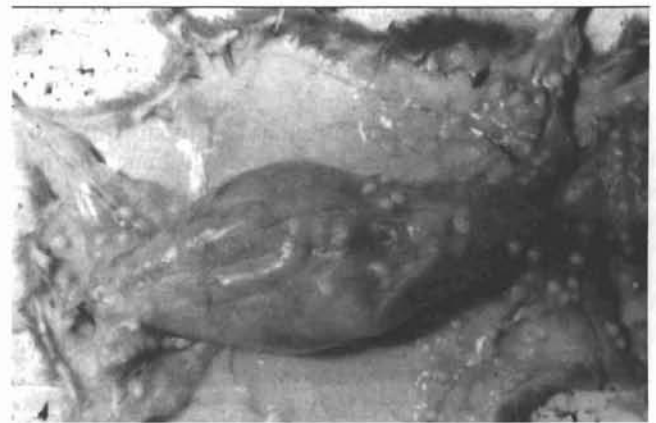



Fig. 54.8 — *Camundongo infectado oralmente com ovos de L. minor. Observar os nódulos granulomatosos distribuídos em tecido subcutâneo e musculatura.*

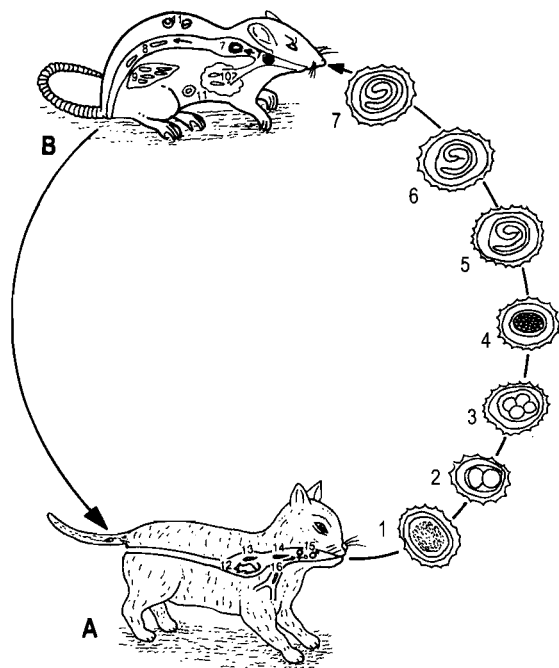



Fig. 54.9 — *Ciclo biológico do Lagochilascaris minor. A. Hospedeiro definitivo; B. Hospedeiro intermediário; 1. ovo não embrionado; 2, 3 e 4. ovos em fase de divisão; 5. larva de primeiro estádio no interior do ovo; 6. larva de segundo estádio no interior do ovo; 7. larva de terceiro estádio no interior do ovo; 7. ovo infectante sendo deglutido; 8. larvas eclodidas dos ovos na parede do intestino; 9. larvas no fígado; 10. larvas no pulmão; 11. larvas encistadas na musculatura; 12. camundongo infectado ingerido pelo hospedeiro definitivo; 13. larvas eclodidas dos cistos no estômago; 14. larvas no esôfago; 15. vermes adultos no rino e orofaringe; 16. larvas e vermes adultos podem ser encontrados na traquéia.*

e do sistema nervoso central podem evoluir para óbito antes de se esclarecer o diagnóstico da doença. Entre as manifestações neurológicas há relatos de cefaléia intensa, distúrbios de comportamento, tetraparesia de membros inferiores, rigidez de nuca, sinais de irritação meníngea, crises convulsivas e óbito (Zaccariotti, 1996; Veloso *et al.*, 1992). O comprometimento de pulmão pode ser acompanhado de febre e dificuldade respiratória, podendo evoluir para cianose e óbito (Moraes et al., 1985).

Do ponto de vista histopatológico, exames de pele mostram acentuado infiltrado inflamatório misto linfo-histioplasmoeosinofílico disposto em arranjo granulomatoso com células epielióides na periferia, às vezes, com necrose central englobando larvas e outros estádios de verme.

DIAGNÓSTICO

Há evidências de que lesões de pulmões e do sistema nervoso central sejam resultantes de lesões primárias no orofaringe; há lesões de orofaringe na ausência de abscessos de pele ou osso mastóide. Por essa razão, torna-se importante valorizar informações, fornecidas pelo paciente, referentes a eliminação de vermes através da cavidade oral; da mesma forma, convém valorizar o exame coproscópico uma vez que, ovos podem ser encontrados nas fezes do indivíduo infectado, quando lesões de orofaringe fistulam-se para a luz do tubo digestivo.

Atribui-se a *L. minor* uma intensa capacidade osteolítica; em animais de laboratório, o parasito realiza verdadeiros túneis em incursões pelos tecidos. Esses fenômenos justificam o surgimento de lesões secundárias. Torna-se importante levar em consideração dados referentes à procedência e hábitos alimentares dos indivíduos com suspeita de lagochilascaríase. Além do diagnóstico clínico, têm sido utilizados a tomografia computadorizada e ressonância magnética, especialmente, em casos sugestivos de lagochilascaríase pulmonar e cerebral. O exame parasitológico é de fundamental importância no esclarecimento da etiologia. Ovos, vermes adultos e larvas podem ser pesquisados em secreções que drenam de abscessos da regiões cervical, retroauricular, mastóide, seios nasais, ouvido ou em material de secreção pulmonar.

O exame histopatológico de abscessos é importante, pois permite identificar o helminto e as alterações teciduais desencadeadas pelo mesmo.

TRATAMENTO

Não há, até o momento, uma droga totalmente eficaz no tratamento da lagochilascaríase. Têm sido usados a dietilcarbamazina, ivermectina e os derivados benzimidazólicos (tiabendazol, mebendazol, levamisol, cambedanzol) em diferentes esquemas terapêuticos. Há relatos de cura, após o uso de lavamisol, 150 mg por dia, durante três dias, assim como, recidiva da doença após esquemas terapêuticos prolongados com a mesma droga. A presença de todas as fases do ciclo evolutivo do verme dificultam o tratamento, pois uma droga ideal deverá ser ovicida, larvicida, vermicida. Empregando o modelo experimental, constituído por camundongo e gato doméstico, Barbosa, 1996, observou que ivermectina, na concentração 200 mg/kg de peso, apresenta 80% e 100% de eficácia sobre vermes adultos e larvas de quarto estádio, respectivamente; porém, ineficaz sobre larvas em migração e larvas encistadas não impedindo ainda a embriogênese de ovos.

Babesia

José Divino Lima

O gênero *Babesia* (Starcoviel, 1893) inclui protozoários parasitos das hemácias de várias espécies de animais e de humanos. Dentro da hemácia, o parasito, que mede de 2 a 4 mm, é encontrado isolado, aos pares ou em infecção múltipla com forma arredondada, piriforme, elíptica, em cruz ou irregular. Nesse gênero não há formação de pigmento (hemozoína), o que o diferencia do *Plasmodium.*

O gênero possui várias espécies que parasitam animais silvestres e domésticos que são transmitidas por carrapatos. O ciclo tem início quando o carrapato suga um hospedeiro infectado. O artrópode ingere várias formas do parasito presentes nas hemácias, mas somente algumas, consideradas gametas, são capazes de evoluir no seu organismo. No carrapato, os gametas evoluem, tornam-se maduros e ocorre a fecundação, dando origem a um cineto (zigoto) que invade

as células intestinais, onde se multiplica assexuadamente e forma os esporocinetos. Estas formas são disseminadas pelo organismo do carrapato e atingem todos os seus órgãos, incluindo os ovários e as glândulas salivares. Nos ovários podem penetrar nos ovos, que originam larvas infectadas, sendo transmitidas para a próxima geração de carrapatos (transmissão transovariana). Nas glândulas salivares, os esporocinetos se multiplicam e formam os esporozoítos, formas infectantes, que são transmitidos aos hospedeiros vertebrados por ocasião da picada.

Acreditava-se que as infecções por *Babesia* eram restritas aos animais e que a babesiose humana só ocorria, esporadicamente, em indivíduos esplenectomizados. No entanto, a partir de 1975, vários casos de babesiose humana foram diagnosticados em pessoas com baço *in situ* nos Estados Unidos. Além disso, exames sorológicos evidenciam a presença de anticorpos específicos em indivíduos assintomáticos em diferentes áreas geográficas.

Os humanos se infectam ao serem picados por carrapatos infectados ou através de transfusões sangüíneas. Os casos de babesiose humana registrados são causados por espécies de *Babesia*, parasitos de bovinos, eqüinos e de roedores. No Brasil, já foi descrito caso de babesiose humana, porém sem diagnóstico específico. A *B. microti*, parasita de roedores, principal agente de babesiose humana na América do Norte, ainda não foi identificada no Brasil. As espécies mais comuns em nosso país são as que parasitam bovinos, (*B. bigemina* e *B. bovis*), eqüinos (*B. caballi* e *B. equi*) e caninos (*B. canis*). As maiores possibilidades de ocorrência de babesiose humana no Brasil são através da transmissão pela picada de carrapatos dos gêneros *Amblyomma* e *Rhipicephalus*, prováveis transmissores, respectivamente, da babesiose eqüina e canina, considerando que outros carrapatos, como o *Boophilus microplus*, não atacam humanos.

A babesiose humana é uma doença febril aguda, caracterizada por mialgias, fadiga, anemia hemolítica, icterícia e hemoglobinúria. O quadro clínico se confunde com o da malária.

O diagnóstico da babesiose, durante a fase aguda, que coincide com o pico da parasitemia, é feito pelo encontro de parasitos em esfregaços de sangue corados pelo método de Giemsa ou de Wright (Fig. 54.10). Na fase subaguada ou crônica, quando a parasitemia é baixa, a doença pode ser diagnosticada por meio de pesquisa de anticorpos, utilizando-se provas sorológicas (imunofluorescência indireta, ELISA e outras) e pela inoculação de sangue em algumas espécies de roedores (hamster e gerbil).

O tratamento da babesiose humana é feita empregando-se cloroquina, quinina, pirimetamina, pentamidina ou clindamicina. O uso de diálise e de transfusão sangüínea é recomendado para casos mais graves.

Cyclospora cayetanensis

Urara Kawazoe

Cyclospora cayetanensis é um protozoário pertencente ao Filo Apicomplexa, descrito recentemente como parasito humano. Nos indivíduos infectados, pode provocar náusea, anorexia e cólicas abdominais discretas ou severas, além de diarréia aquosa. A ciclosporose humana tem sido descrita em pacientes com doença diarréica nas Américas do Norte, Central e Sul, Caribe, África, Bangladesh, Sudeste da Ásia, Austrália, Inglaterra, Leste Europeu.

Este protozoário parasito pertence à Ordem Eucoccida, Subordem Eimeriina e Família Eimeriidae (Detalhes no Capítulo 4). Os seres humanos parecem ser os únicos hospedeiros desta espécie de parasito.

O gênero *Cyclospora* foi criado por Schneider, em 1881, para um parasito, *Cyclospora glomerica* descrito em miriápode. Schaudinn (1902) publicou o primeiro estudo do ciclo de vida de *C. caryolitica* que se desenvolve no epitélio intestinal de toupeira, produzindo severa enterite. Desde então, *Cyclospora* tem sido descrito em toupeiras, roedores, insentívoras, cobras e, mais recentemente, em seres humanos.

Organismos semelhantes a *Cyclospora* foram observados pela primeira vez em seres humanos, em 1979. Oocistos com esporulação incompleta encontrados em três indivíduos (Papua — Nova Guiné) pertenciam ao gênero *Cyclospora*, mas pensou-se pertencer a uma nova espécie

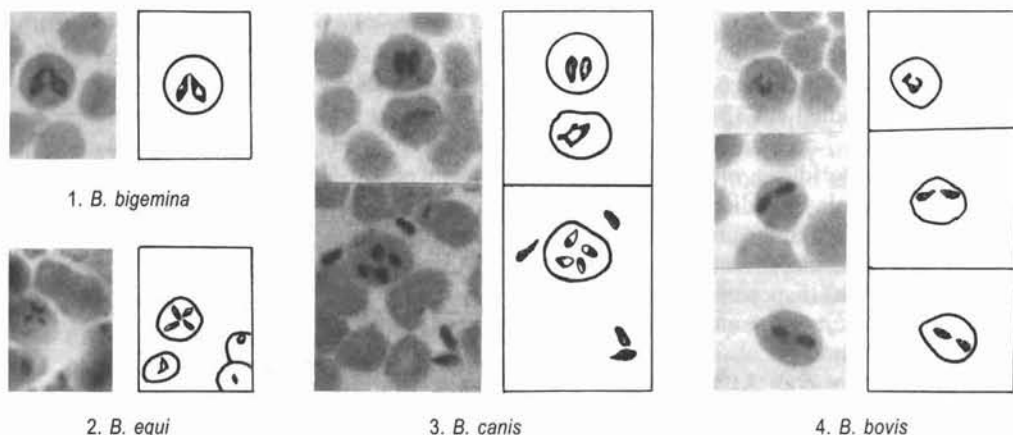



Fig. 54.10 — *Fotografias e desenhos esquemáticos de Babesia spp. (originais do Autor).*

de *Isospora*. A partir de 1985, organismos de 8 a 10 mm de tamanho, corados em vermelho pelo corante rápido (ácido) foram descritos com grande freqüência em seres humanos, em todo o mundo. Eram descritos como CLBs (corpos semelhantes a cianobactéria ou corpos semelhantes a coccidia). Em 1989, estudos realizados na cidade de Lima (Peru) definiram o papel de *Cryptosporidium parvum* e outros enteropatógenos em surtos de doença diarréica ocorridos em crianças. Um organismo com características semelhantes a CLB que tinham sido observados em peruanos mais idosos (1985 e 1987), foi purificado e identificado em fezes de crianças com diarréia. A obtenção da sua esporulação em solução de dicromato de potássio demonstrou a presença de dois esporocistos com dois esporozoítos cada, colocando-o dentro dos coccidia do gênero *Cyclospora*.

CICLO DE VIDA

O ciclo de vida de *Cyclospora* varia de acordo com o hospedeiro no qual foi descrito. *C. caryolytica*, de toupeira, aparentemente completa seu ciclo sexuado e assexuado dentro dos núcleos de enterócitos. A esporulação dos oocistos requer de quatro a cinco dias no meio externo. *C. talpae* se desenvolve assexuadamente dentro do núcleo de monócitos do fígado de toupeira, enquanto a fase sexuada se desenvolve dentro dos núcleos das células epiteliais que revestem os ductos biliares. A esporulação completa requer de 12 a 14 dias no meio externo. A esporulação exógena de *C. cayetanensis* se assemelha ao de *C. talpae*.

Em 16 dos 17 pacientes imunocompetentes peruanos, vacúolo parasitóforo contendo formas sexuada e assexuada de *C. cayetanensis* foram localizadas nas células epiteliais, em biópsias realizadas no jejuno. Merozoítos de dois diferentes tamanhos foram observados, sugerindo dois tipos de merontes. Como os estágios sexuado e assexuado estão presentes no mesmo hospedeiro, é possível que seres humanos sejam hospedeiros únicos deste coccidia (Fig. 54.11).

O completo ciclo de vida deste parasito necessita ser definido. Deverá ser determinado também se o ser humano é o único hospedeiro. Organismos semelhantes a CLB têm sido observados em chimpanzés, sugerindo que outros animais possam ser suscetíveis a esta infecção.

Fig. 54.11 — *Proposta do Ciclo de Vida de* Cyclospora cayetanensis *(Modificado de Ortega* et al. *1998. Adv. Parasitol. 40:399-418). — Oocisto esporulado, contendo dois esporocistos e dois esporozoítos cada, é ingerido por um indivíduo, via oral através da contaminação direta ou indiretamente da água (a); ocorre a excistação desse oocisto no duodeno liberando os esporozoítos (b); estes penetram na célula epitelial da região do jejuno e realiza pelo menos dois ciclo assexuado com a formação de merozoítos dentro dos merontes e um ciclo sexuado com a formação de microgametas e macrogameta; estes se unem, formam o zigoto e, finalmente, o oocisto imaturo (c); oocistos são liberados das células parasitadas, caem na luz intestinal (d) e são liberados para o meio exterior ainda imaturos (e); no meio exterior sofrem divisões sucessivas (f) pelo processo de esporogonia e formam os oocistos maduros contendo quatro esporozoítos (g).*

SINAIS CLÍNICOS E HISTOPATOLOGIA DA INFECÇÃO

O início da doença tem sido descrito como abrupto em 68% dos pacientes adultos e gradual em 32%. Os sintomas persistem por aproximadamente 7 semanas. Esses sintomas são semelhantes aos de criptosporidiose, incluindo: náusea severa, anorexia, cólicas abdominais e diarréia aquosa. A maioria dos adultos apresentou aproximadamente 5% a 10% da perda de peso. Diarréia alternada com a constipação também foi descrita. Alguns tiveram dispepsia flatulenta, dor nas juntas e suor à noite. Diarréia sanguinolenta acompanhada de dor abdominal e tenesmo foi observado em uma criança de Bangladesh. Pacientes com AIDS, baseado em observações histológicas, parece albergar maior número de parasitos que os indivíduos imunocompetentes.

A biópsia do duodeno e jejuno de pessoas infectadas tem mostrado atrofia e hiperplasia da cripta. A endoscopia mostrou eritema moderada a severa do duodeno distal. Mostrou também, leve a moderada inflamação aguda da lâmina própria e desarranjo da superfície epitelial. Em paciente do Nepal, a superfície do epitélio mostrou vacuolização, perda da borda em escova e mudança nas formas das células epiteliais: de columelar para cubóide. Aspirado do jejuno demonstrou oocistos coletados no muco. Em 17 peruanos foram encontrados encurtamento e alargamento da vilosidade intestinal. Verificou-se também, a presença de infiltrado extenso de linfócitos e eosinófilos. Parasitos sexuados e assexuados foram observados nos vacúolos parasitóforos das células epiteliais do jejuno.

EPIDEMIOLOGIA

Outros parasitos associados a *C. cayetanensis* têm sido observados: *Entamoeba hystolytica, Giardia lamblia, Cryptosporidium parvum.*

As vias de transmissão ainda não estão definidas: a via fecal-oral direta ou indiretamente, via água provavelmente, sejam as principais vias. A transmissão ainda é um grande mistério, pois o surto ocorrido nos EUA parece ter sido devido a ingestão de framboesas importadas da Guatemala. A infecção parece ocorrer por sazonalidade: no Peru, as infecções ocorreram entre dezembro a julho e, nos EUA, os dois surtos ocorreram entre maio a julho.

DIAGNÓSTICO

Oocistos coram bem com técnica de coloração rápida (ácida) modificado (Kinyoun, Ziel-Neelsen e Safranina). Podem ser detectados em microscopia de contraste de fase, autofluorescência e reação de amplificação por cadeia polimerase (PCR).

Oocistos são esféricos medindo 8 a 10 μm de tamanho, com membrana dupla de 113 nm de espessura. Cada oocisto contém dois esporocistos ovóies (4 x 6,3 μm), com a presença dos corpos de Stieda e substieda. Apresenta dois esporozoítos em cada esporocisto. Os esporozoítos apresentam as típicas estruturas dos coccidia, incluindo organelas do complexo apical com roptrias, núcleo e micronemas.

Seres humanos parecem ser os únicos hospedeiros deste parasita.

TRATAMENTO

O único tratamento eficiente é com trimetoprim-sulfametoxazole.

Microsporídeos

Ricardo Wagner de Almeida Vitor

INTRODUÇÃO

Microsporídeos são protozoários parasitos com desenvolvimento intracelular obrigatório, pertencentes ao filo Microspora. Existem cerca de 1.000 espécies classificadas em aproximadamente 100 gêneros, a maioria parasitando artrópodes e vertebrados. Pelo menos 13 espécies já foram encontradas parasitando mamíferos. As principais espécies com registro de infecção humana e respectivos locais de infecção são: *Enterocytozoon bieneusi* (intestino delgado, bexiga e fígado), *Encephalitozoon intestinalis* (disseminado), *Encephalitozoon hellem* (disseminado), *Nosema connori* (disseminado), *Nosema ocularum* (córnea), *Vittaforma cornea* (córnea), *Pleistophora* sp. (músculo-esquelético), *Trachipleistophora hominis* (músculo esquelético e tecido nasal).

MORFOLOGIA

As espécies que infectam mamíferos são pequenas, ovais ou piriformes, medindo 2,0 a 7,0mm de comprimento por 1,5 a 5,0 μm de largura. O organismo maduro é o esporo, o qual é envolvido por uma parede celular espessa, que o torna resistente ao meio ambiente. São refráteis e verdes ao microscópio óptico, além de Gram-positivos. A característica que define um organismo como um microsporídeo é o filamento polar, um tubo em espiral no interior do esporo maduro. Durante a infecção (Fig. 54.12), o filamento polar é projetado para fora, permitindo a passagem do conteúdo do esporo (esporoplasma) para o interior da célula hospedeira, sem danificar a membrana da célula. O filamento polar exteriorizado pode medir 50 a 100 μm de comprimento por 0,1 a 0,15 μm de largura e recebe o nome de tubo polar. Os microsporídeos podem também ser internalizados por macrófagos através de fagocitose.

BIOLOGIA

Após penetração na célula hospedeira, os microsporídeos entram em fase proliferativa e multiplicam-se por merogonia, seguido de diferenciação em esporos, por um processo chamado esporogonia. Quando a célula hospedeira não é mais capaz de conter os parasitos, ocorre ruptura da mesma e liberação dos esporos e estágios imaturos. Esporos liberados podem infectar células adjacentes ou disseminar para outros tecidos. Os esporos podem ser eliminados juntamente com urina ou fezes. A infecção ocorre geralmente pela via fecal-oral ou urinária-oral, pela ingestão de água ou alimento contaminado. A transmissão também pode ocorrer por inalação, uma vez que esporos podem estar presentes em secreções respiratórias.

Entre os mamíferos, os microsporídeos infectam principalmente coelhos, roedores e carnívoros jovens, mais raramente infectam ruminantes. Indivíduos adultos, imunologicamente competentes, desenvolvem infecções crônicas subclínicas, enquanto hospedeiros jovens podem desenvolver infecções agudas, freqüentemente fatais. Hospedeiros imunologicamente deficientes desenvolvem infecções com sintomas clínicos significativos, que podem ser fatais. Indivíduos humanos estão sujeitos a maior risco de infecção se ocorrer comprometimento imunológico, principalmente em indivíduos com AIDS.

PATOGENIA/SINTOMAS

Diversas síndromes têm sido associadas com a microsporidiose humana, observadas especialmente em indivíduos com infecção pelo HIV, e incluem enteropatia, conjuntivite, sinusite, traqueobronquite, encefalite, nefrite intersticial, hepatite, osteomielite e miosite. Os principais sintomas são diarréia, má-absorção e perda de peso. A patogênese da doença intestinal, está relacionada com a morte acentuada de células do epitélio intestinal, resultante da infecção celular. *E. bieneusi* é o principal causador de doença intestinal enquanto *E. intestinalis* é associado tanto à doença intestinal como a forma disseminada.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é realizado através de colorações especiais com capacidade de detectar esporos ou estágios

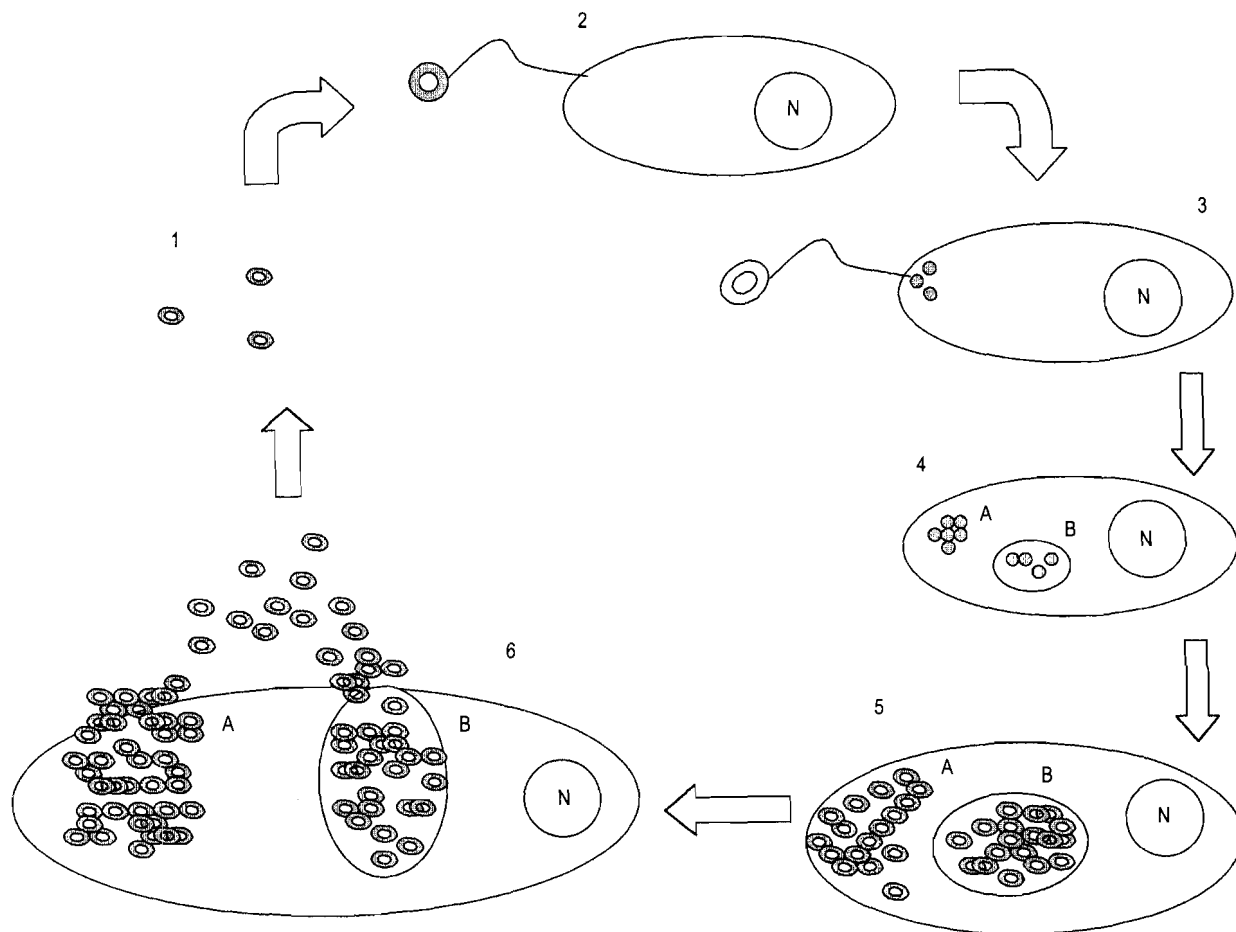



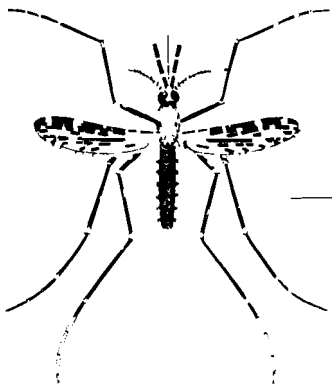
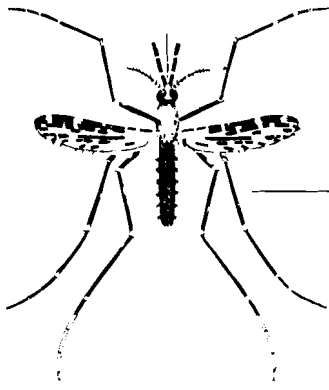
Fig. 54.12 — *Ciclo biológico de Microsporídeos: 1. A forma infectante de microsporídeos é o esporo capaz de sobreviver por longos períodos no meio ambiente; 2. O esporo projeta o filamento polar e infecta a célula hospedeira; 3. O esporo injeta o esporoplasma na célula hospedeira através do tubo polar; 4. No interior da célula, o esporoplasma inicia intensa multiplicação por merogonia, livres no citoplasma (A) ou no interior do vacúolo parasitóforo (B); 5. Microsporídeos desenvolvem-se por esporogonia formando esporos; 6. Quando os esporos aumentam em número, a membrana celular da célula hospedeira é rompida e libera os esporos que poderão infectar novas células, continuando o ciclo.*

prematuros de desenvolvimento. O exame microscópico de esfregaços fecais corados pelo *Chromotrope* 2R é o método mais utilizado. Microsporídeos se coram de rosa por esta técnica, apresentando uma faixa fortemente corado como se fosse um cinto diagonal ou equatorial. A vantagem desta coloração é que não exige preparações especiais e amostras fecais fixadas em formalina podem ser utilizadas. Entretanto, esta técnica não permite a identificação em nível de espécie. Apesar de leveduras e bactérias serem coradas pelo *Chromotrope* 2R, essas diferem de *E. bieneusi* em tamanho e forma, não representando problema no diagnóstico. Agentes quimiofluorescentes como o *Calcofluor* também podem ser úteis na identificação de esporos em amostras fecais. Testes sorológicos não se mostram efetivos no diagnóstico da microsporidiose por apresentarem baixa sensibilidade e especificidade. Outras formas de diagnóstico incluem técnicas imuno-histoquímicas em material de biópsia, microscopia eletrônica e a reação em cadeia da polimerase (PCR).

DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A microsporidiose intestinal em pacientes com AIDS tem sido observada em vários continentes. Vários casos têm sido registrados, tanto em países em desenvolvimento como em países desenvolvidos da América, Europa, África, Ásia e Oceania. Nestes estudos, a prevalência da microsporidiose em pacientes com AIDS tem variado entre 2% e 50%. Na Argentina, em exames feitos em crianças HIV negativas (Valperga 1999) foi encontrado um índice de 7,2% de positivos entre 344 examinados, com diarréia, subnutridos ou não.

TRATAMENTO

As opções terapêuticas são limitadas: *E. intestinalis* responde bem ao albendazol, enquanto nenhuma terapia antiparasitária mostrou-se eficiente para infecções pelo *E. bieneusi*. O tratamento da infecção pelo *E. bieneusi* com metronidazol resultou na diminuição da sintomatologia, apesar da persistência do parasitismo tecidual.

Técnicas Básicas 6

Exame Parasitológico de Sangue

55

David Pereira Neves

INTRODUÇÃO

Diversas doenças parasitárias que apresentam formas ou estágios no sangue circulante podem ser diagnosticadas com precisão por meio do exame de sangue. Assim, a malária, a filariose brancroftiana, a babesiose e a doença de Chagas em sua fase aguda são diagnosticadas parasitologicamente por esse exame. Em verdade, o exame parasitológico de sangue consiste em se examinar ao microscópio uma gota de sangue do paciente colocada sobre uma lâmina. A partir daí, conforme será mostrado em seguida, podemos realizar um dos seguintes procedimentos: observar o parasito vivo ou observar o parasito fixado e corado, a partir de "esfregaços delgados" ou "esfregaços espessos" (gota espessa).

Os métodos adotados para evidenciação do parasito devem ser executados imediatamente após a colheita do sangue. Caso isso não possa ser feito, há possibilidade de colher o sangue em vidros contendo anticoagulantes (heparina ou citrato) e então, quando for possível, executar os métodos de exame indicados. A hemoscopia assim feita é menos nítida do que quando em material fresco.

COLETA DO SANGUE

Os locais mais usados são a polpa digital do anular esquerdo ou lóbulo da orelha, onde a pele é fina e há boa irrigação sangüínea.

Com algodão molhado em álcool iodado ou álcool puro, limpa-se a superfície escolhida. Com um alfinete ou agulha de estilete, previamente esterilizada, faz-se uma pequena picada na pele. Por compressão, sai pequena gota de sangue, a qual poderá ser examinada por um dos processos a seguir.

Um detalhe importante: ao se fazer a picada, o dedo ou o lóbulo da orelha devem estar bem secos. Caso estejam molhados pelo desinfetante ou pelo suor, haverá hemólise das hemácias.

MÉTODOS DE EXAME

Direto

A gota é coletada no centro de uma lâmina, coberta com lamínula e examinada imediatamente após, pois a coagulação é rápida. Caso queira retardar a coagulação, pode adicionar uma ou duas gotas de salina. Levando-se essa preparação ao microscópio, poderão ser vistos os parasitos porventura existentes. Esse exame direto ou a fresco permite visualizar os parasitos vivos, movimentando-se.

Em Esfregaços

Existem dois tipos fundamentais de esfregaços — o esfregaço em camada delgada e o esfregaço em camada espessa. São conhecidos também, por gota estirada e gota espessa respectivamente. Ambos são muito utilizados. O primeiro é mais usado para identificação da forma e espécie de vários parasitos, pois, quando é bem feito, os mesmos aparecem nitidamente. Já o segundo é mais utilizado em diagnóstico epidemiológico. É um método de enriquecimento, isto é, a gota de sangue é disposta numa pequena área e então examinada. Os parasitos aí presentes podem ser diagnosticados com muita economia de tempo, mas a sua identificação específica é dificultada (Fig. 55.1).

A seguir, descreveremos cada uma dessas técnicas.

ESFREGAÇO EM CAMADA DELGADA

- Colocar uma gota de sangue na extremidade direita de uma lâmina (esta deve estar apoiada sobre a mesa);
- pegar outra lâmina, segurar por cima com a mão direita e, com uma inclinação de 45°, encostar *adiante* da gota;
- deixar a mesma se espalhar pela superfície de contato das duas lâminas;
- *puxar* a gota espalhada até o fim da lâmina;
- secar por agitação vigorosa imediatamente (se não secar rápido, haverá hemólise das hemácias);
- corar pelo Giemsa ou Leishman conforme indicado adiante.

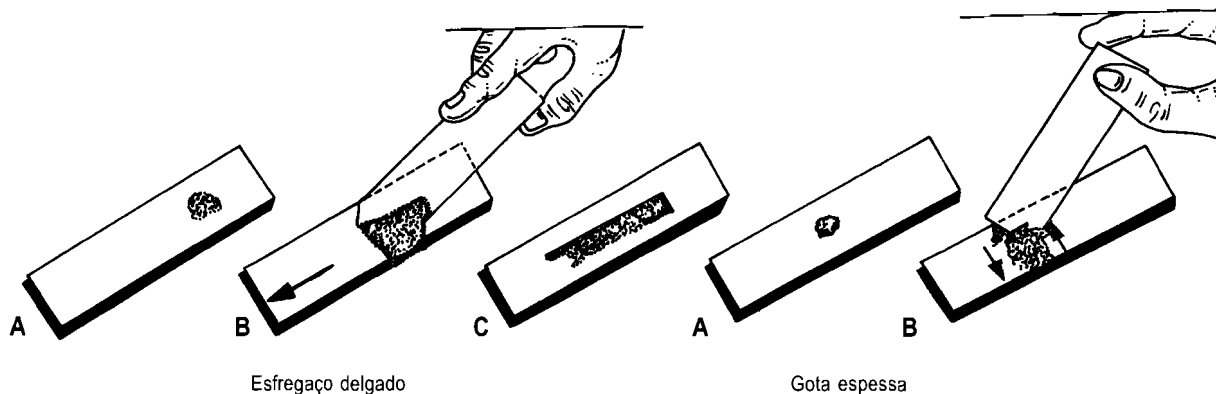



Fig. 55.1 — *Confecção de esfregaços sangüíneos.*

ESFREGAÇO EM GOTA ESPESSA (TÉCNICA UTILIZADA PELO PROF. LEÔNIDAS DE MELLO DEANE)

- Colocar 5 mm^3 de sangue na lâmina;
- com o canto de outra, espalhar essa gota numa área de 1 cm^2;
- deixar secar ao ar durante seis a 36 horas;
- entre seis e 36 horas (não ultrapassar esse período), corar pelo Giemsa (uma gota de solução-estoque por mL de solução-tampão);
- deixar em repouso por 30 minutos;
- lavar e examinar.

Caso o esfregaço tenha secado por mais de 36 horas, deve-se então proceder assim:

- colocar a lâmina com a gota espessa numa vasilha com água destilada;
- deixar em repouso por dez minutos, para desemoglobinizar;
- retirar a lâmina cuidadosamente;
- deixar secar por alguns minutos;
- fixar pelo álcool metílico (dois minutos) e corar pelo Giemsa (30 minutos).

CORANTES

Os mais usados são os derivados do Romanowsky. Destes, os mais comuns são o Giemsa e o Leishman. As técnicas para sua reparação e emprego são as seguintes:

GIEMSA

Azur II eosina .... 0,30 g
Azur II .... 0,08 g
Glicerina .... 12,50 g
Álcool metílico .... 37,50 g

Esta é a solução-estoque. Pode ser preparada em laboratório ou comprada pronta. Para ser usada, deve ser diluída em solução-tampão da seguinte forma: três gotas de corante-estoque, para cada 2 mL de tampão.

A solução-tampão, com pH 7,2, é assim preparada:

- solução-estoque A: fosfato de sócio secundário (dissódico): dissolver 11,866 g desse em 1.000 mL de água destilada;
- solução-estoque B: fosfato de potássio primário (monopotássico): dissolver 9,073 desse em 1.000 mL de água destilada.

Essas soluções-estoques devem ser mantidas em geladeira. Na hora de usar, misturar 72,5 mL da solução A, com 27,4 mL da solução B. Para se corar pelo Giemsa, após feito o esfregaço, proceder da seguinte maneira:

- fixar pelo álcool metílico: cinco gotas por dois minutos;
- preparar o corante: três gotas do Giemsa para 2 mL da solução-tampão;
- cobrir o esfregaço e deixar em repouso por 20 a 30 minutos;
- escorrer o corante e lavar em água corrente;
- deixar secar e examinar ao microscópio.

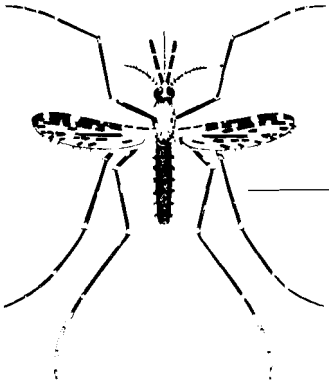
LEISHMAN

Compra-se no comércio o pó, que é uma mistura de azul de metileno e eosina. Para se preparar o corante, dissolve-se 0,15 g do pó em 100 mL de álcool metílico. Agitar freqüentemente, pelo espaço de três dias, quando estará pronta para o uso.

Para se corar pelo Leishman, após feito o esfregaço, proceder da seguinte maneira:

- cobrir o esfregaço com seis ou sete gotas de corante;
- deixar agitar (fixar) por 15 segundos, no máximo;
- adicionar então 12 a 14 gotas de solução-tampão;
- homogeneizar, soprando o corante com a pipeta e deixar em repouso por 20 minutos;
- escorrer o corante e lavar em água corrente;
- deixar secar e examinar ao microscópio.

O esfregaço corado pelo Leishman não necessita de fixação prévia pelo álcool metílico, pois este já faz parte da fórmula do corante. Em geral, as lâminas preparadas por esse método não são muito duráveis nem tão perfeitas quanto pelo método de Giemsa, mas é uma técnica muito utilizada, em vista da rapidez e facilidade de execução.

Nota: no comércio existe, atualmente, um ótimo corante, já pronto para uso, denominado Corante Pan-ótico Rápido, que substitui, perfeitamente, o Giemsa e o Leishman.

Exame Parasitológico de Fezes 56

Míriam Oliveira e Rocha
Colaborador: Rômulo Teixeira de Mello

O exame parasitológico de fezes (EPF) tem como objetivo diagnosticar os parasitos intestinais, por meio da pesquisa das diferentes formas parasitárias que são eliminadas nas fezes.

O *exame macroscópico* permite a verificação da consistência das fezes, do odor, da presença de elementos anormais, como muco ou sangue, e de vermes adultos ou partes deles.

O *exame microscópico* permite a visualização dos ovos ou larvas de helmintos, cistos, trofozoítos ou oocistos de protozoários. Pode ser quantitativo ou qualitativo.

Os *métodos quantitativos* são aqueles nos quais se faz a contagem dos ovos nas fezes, permitindo, assim, avaliar a intensidade do parasitismo. São pouco utilizados, pois a dose dos medicamentos antiparasitária não leva em conta a carga parasitária e sim o peso corporal do paciente. Os mais conhecidos são o Método de Stoll-Hausheer e o Método de Kato-Katz, sendo o último mais empregado e, portanto, descrito mais adiante.

Os *métodos qualitativos* são os mais utilizados, demonstrando a presença das formas parasitárias, sem, entretanto, quantificá-las.

Muitas vezes o número de formas parasitárias eliminadas com as fezes é pequeno, havendo necessidade de recorrer a processos de enriquecimento para concentrá-las.

Os principais *processos de enriquecimento* são:

- *sedimentação espontânea*: método de Hoffman, Pons e Janer, também conhecido como método de Lutz. Permite o encontro de ovos e larvas de helmintos e de cistos de protozoários;
- *sedimentação por centrifugação*: método de Blagg (também conhecido por método de MIFC), método de Ritchie, Coprotest. Usados para a pesquisa de ovos e larvas de helmintos, cistos e alguns oocistos de protozoários;
- *flutuação espontânea*: método de Willis. Indicado para a pesquisa de ovos leves (principalmente ancilostomídeos);
- *centrífugo-flutuação*: método de Faust. Usado para a pesquisa de cistos e alguns oocistos de protozoários, permitindo, também, o encontro de ovos leves.
- *concentração de larvas de helmintos por migração ativa, devido ao hidrotropismo e termotropismo positivos*: método de Baermann-Moraes e método de Rugai. Indicados para a pesquisa de larvas de *Strongyloides stercoralis*.

Além destes, o método de Kato concentra os ovos de helmintos através de filtração em tela metálica ou de náilon, de uma determinada malha, que retém os detritos maiores e permite a passagem dos detritos menores e ovos, ocorrendo, conseqüentemente, a concentração destes últimos na amostra fecal. Sua visualização é facilitada pelo emprego de uma solução de verde malaquita. A preparação obtida não permite a visualização de cistos de protozoários, apesar destes passarem através da tela.

ESCOLHA DO MÉTODO

As formas parasitárias variam quanto ao seu peso e sobrevida no meio exterior. Assim, não existe um método capaz de diagnosticar, ao mesmo tempo, todas as formas parasitárias. Alguns métodos são mais gerais, permitindo o diagnóstico de vários parasitos intestinais, outros são métodos específicos, indicados para um parasito em especial. Entre os métodos gerais, podemos citar o método de Hoffman, Pons e Janer e o os métodos de centrifugação (MIFC, Ritchie e Coprotest).

Na maioria dos pedidos de EPF, a suspeita clínica não é relatada, e o exame é feito por um dos métodos gerais, acima citados. Quando é solicitada a pesquisa de um parasito que exige a execução de um método específico, tanto este como o método geral devem ser executados. Desta forma, o EPF ficará mais completo, pois será feita a pesquisa dos vários parasitos intestinais e não apenas daquele solicitado. Tal conduta se justifica pelo fato de vários parasitos intestinais determinarem sintomas semelhantes. Se for executado apenas o método específico, outros parasitos intestinais porventura presentes, não serão diagnosticados.

Um método será mais ou menos utilizado na rotina do EPF, quando, além de permitir o diagnóstico de vários parasitos intestinais, é também de fácil execução e pouco dispendioso.

Alguns autores preconizam a execução de vários métodos com cada amostra fecal, entre eles um método geral, um específico para larvas de helmintos e outro específico para cistos de protozoários. No entanto, na maioria das vezes, tal procedimento é inviável, seja por quantidade insuficiente de fezes, ou pelo elevado número de exames a serem realizados por dia. A maior interação entre o médico e o laboratório muito contribuiria para que o EPF fosse o mais exato possível. Apesar da automação ser uma realidade em vários setores de um laboratório de análises clínicas, esta ainda não chegou ao EPF, exigindo uma atenção individual a cada amostra.

A fim de obter mais qualidade no EFP, devemos sempre ter em mente que 1. algumas espécies de parasitos só são evidenciadas por técnicas especiais; 2. um exame isolado, onde o resultado é negativo, não deve ser conclusivo, sendo recomendável a sua repetição com outra amostra; 3. a produção de cistos, ovos ou larvas não é uniforme ao longo do dia ou do ciclo do parasito.

COLETA E CONSERVAÇÃO DAS FEZES

A coleta, armazenamento e conservação das fezes são de fundamental importância na qualidade do EPF. É preciso orientar o paciente, dizendo-lhe que a evacuação deve ser feita em recipiente limpo e seco e parte das fezes transferida para um frasco próprio, de boca larga, bem fechado e identificado. A identificação deve conter o nome do paciente, idade, data e, se possível, a hora da coleta. No caso de fezes frescas (sem conservador) a remessa para o laboratório deve ser imediata.

As instruções sobre como coletar as fezes devem ser claras e passadas ao paciente por escrito. É importante verificar se o paciente as entendeu, pois é na coleta adequada da amostra fecal que se inicia a qualidade do EPF.

Quando solicitada pela clínica médica poderá ser feita a coleta de amostras múltiplas. O mais recomendado é a coleta de três amostras em dias alternados. Para isso o paciente recebe um frasco com o conservador, onde ele irá colocar, a cada dia, uma porção de fezes, homogeneizando-as. Finda a coleta, o frasco é enviado ao laboratório para a realização do EPF.

Quando não há possibilidade de remeter as fezes frescas rapidamente ao laboratório ou então examiná-las logo que cheguem, estas deverão ser mantidas a *baixas temperaturas* (5° a 10° C), para evitar a putrefação, devendo ser examinadas o mais rapidamente possível ou no máximo dois a três dias após a emissão.

As fezes poderão, também ser mantidas em *conservadores*, permitindo que o exame seja realizado semanas após a coleta. O ideal é que as fezes sejam colocadas no conservador logo após a evacuação. Para tanto, o paciente deve receber, do laboratório, o frasco contendo o conservador. Qualquer conservador deve ser usado na proporção de três partes deste para uma parte de fezes, sendo estas bem homogeneizadas. Os mais empregados são:

Formol 10%: conserva por mais de um mês os ovos ou larvas de helmintos e os cistos e oocistos de protozoários.

Formol comercial	10 mL
Solução salina a 0,85%	90 mL

MIF: é a sigla de um conservador muito difundido, cujas iniciais significam Mertiolato (ou mercurocromo), Iodo e Formol. A fórmula é a que se segue:

Água destilada	250 mL
Sol. de mercurocromo a 1:500	250 mL
Formol	25 mL
Glicerina	5 mL

SAF: são as iniciais dos componentes de um fixador usado para conservar cistos e trofozoítos, sendo útil para fezes formadas ou diarréicas. Por essa característica substituiu o fixador de Schaudinn (bicloreto de mercúrio), que é extremamente tóxico, na coleta das fezes para a execução do método da hematoxilina férrica, no diagnóstico de amebas e *Giardia*. Usa-se na mesma proporção citada anteriormente. Sua fórmula é a seguinte:

Acetato de sódio	1,5 g
Ácido acético	2,9 mL
Formol 40%	4,0 mL
Água destilada	92,5 mL

Observação: Os trofozoítos de amebas e *Giardia* não se conservam no formol 10% ou MIF, dois conservadores muito utilizados.

COLORAÇÃO PELO LUGOL

Os cistos de protozoários e as larvas de helmintos necessitam ser corados para uma correta identificação na microscopia. Para essa finalidade utilizamos a solução de lugol, cuja fórmula é a seguinte:

Iodo	2 g
Iodeto de potássio	4 g
Água destilada	100 mL

APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Todos os parasitos encontrados no EPF deverão ser relatados, sejam eles patogênicos ou não. Deverão ser citados a forma parasitária observada (ovo, larva, cisto, trofozoíto, oocisto, verme adulto) e o nome científico do parasito, incluindo o gênero e espécie, sempre que possível. Também deverá constar o(s) método(s) executado(s) e a consistência das fezes, tendo em vista que os métodos rotineiramente empregados não permitem o encontro de trofozoítos de protozoários em fezes diarréicas. Observações sobre o número de amostras colhidas devem ser relatadas. A seguir apresentamos, a título de exemplo, um resultado negativo e um positivo.

Nome do Paciente: *Idade:* *Sexo:*
Nome do médico:
Data:

EXAME PARASITOLÓGICO DE FEZES

Consistência das fezes: dado não disponível (fezes no conservador)

Método empregado: MIFC

Resultado: Não foram encontrados ovos ou larvas de helmintos, nem cistos ou trofozoítos de protozoários no material examinado.

Observação: Coleta de três amostras em dias alternados.

Nome do paciente: *Idade:* *Sexo:*

Nome do médico:

*Data:*___/___/__

EXAME PARASITOLÓGICO DE FEZES

Consistência das fezes: pastosas

Método empregado: Hoffman, Pons e Janer

Resultado: Ovos de *Ascaris lumbricoides*

Larvas de *Strongyloides stercoralis*

Cistos de *Giardia lamblia*

DESCRIÇÃO DOS MÉTODOS

A seguir descreveremos os passos que devem ser seguidos para a execução dos métodos mais utilizados no EPF. Nas Tabelas 56.1 e 56.2 estão relacionados, respectivamente, os principais helmintos e protozoários intestinais de humanos, no Brasil, e os métodos de exame parasitológico de fezes mais indicados para o seu diagnóstico.

Exame Direto a Fresco

1. Colocar duas a três gotas de salina a 0,85% em uma lâmina de microscopia.

2. Tocar, com a ponta de um palito, em vários pontos das fezes, transferindo uma pequena porção destas para a lâmina.

3. Espalhar as fezes, fazendo um esfregaço e examinar com as objetivas de 10x e/ou 40x. A espessura do esfregaço não deve impedir a passagem de luz.

4. Para a identificação de cistos de protozoários e larvas de helmintos, corar a preparação com lugol. O uso de lamínula é facultativo.

Observações:

- Esse método apresenta baixa sensibilidade, pois não utiliza um processo para a concentração das formas parasitárias, a quantidade de fezes empregada é muito pequena e o excesso de detritos pode mascarar as formas parasitárias. Estas serão detectadas quando presentes em grande quantidade. Entretanto, este método pode ser útil para a pesquisa de trofozoítos de protozoários em fezes diarréicas recém-emitidas (no máximo 30 minutos após). É aconselhável examinar, no mínimo, três lâminas de cada amostra.

Método de Hoffman, Pons e Janer ou Lutz (Sedimentação Espontânea)

1. Colocar aproximadamente 2g de fezes em um frasco Borrel (pode ser substituído por copo plástico descartável), com cerca de 5mL de água, e triturar bem com bastão de vidro (ou "palito de picolé").

2. Acrescentar mais 20mL de água.

3. Filtrar a suspensão para um cálice cônico de 200 mL de capacidade, por intermédio de tela metálica ou de náilon com cerca de 80 a 100 malhas por cm^2, ou gaze cirúrgica dobrada em quatro; os detritos retidos são lavados com mais 20mL de água, agitando-se constantemente com o bastão de vidro, devendo o líquido da lavagem ser recolhido no mesmo cálice.

4. Completar o volume do cálice com água.

5. Deixar essa suspensão em repouso durante duas a 24 horas (Fig. 56.1).

Tabela 56.1
Principais Helmintos Encontrados no Exame Parasitológico de Fezes, no Brasil, e os Métodos de Exame Parasitológico de Fezes mais Indicados para o seu Diagnóstico

Classe	*Gênero*	*Espécie*	*Forma diagnóstica*	*Método(s) indicado(s)*
Trematoda	*Schistosoma*	*S. mansoni*	ovo	Sed. esp.*, centrif.**, Kato
	Fasciola	*F. hepatica*	ovo	Sed. esp., centrif.
Cestoda	*Taenia*	*T. solium, T. saginata*	ovo	Fita gomada (Graham)
			proglote	Tamização
	Hymenolepis	*H. nana, H. diminuta*	ovo	Sed. esp., centrif.
Nematoda	*Ascaris*	*A. lumbricoides*	ovo	Sed. esp., centrif., Kato
	Enterobius	*E. vermicularis*	ovo	Fita gomada (Graham)
	Strongyloides	*S. stercoralis*	larva	Baermann-Moraes, Rugai
	Ancylostoma	*A. duodenale, A. ceylanicum*	ovo	Sed. esp., centrif., Willis, Faust ou Kato
	Necator	*N. americanus*	ovo	Sed. esp., centrif., Willis, Faust ou Kato
	Trichuris	*T. trichiura*	ovo	Sed. esp., centrif., Kato

*Sedimentação espontânea (Método de Hoffman, Pons e Janer ou de Lutz)

**Vários métodos empregam a centrifugação para concentrar as formas parasitárias, entre eles o MIFc, Ritchie e Coprotest.

Tabela 56.2
Principais Protozoários Encontrados no Exame Parasitológico de Fezes, no Brasil, e os Métodos de Exame Parasitológico de Fezes mais Indicados para o seu Diagnóstico

Gênero	*Espécie*	*Forma diagnóstica*	*Método(s) Indicado(s)*
Giardia	*G. duodenalis (G. lamblia)*	Fezes diarréicas — trofozoíto Fezes formadas — cisto	Hematoxilina férrica ou método direto Sed. esp*., centrif.**, Faust
Entamoeba	*E. histolytica* *E. coli* *E. dispar* *E. hartmanni*	idem	idem
Endolimax	*E. nana*	idem	idem
Iodamoeba	*I. butcshilii*	idem	idem
Dientamoeba *Balantidium*	*D. fragilis* *B. coli*	idem	idem
Cyclospora	*C. cayetanensis*	oocisto	Concentração: método de Sheather ou centrifugação Coloração: derivados do Ziehl-Neelsen, safranina/azul de metileno ou auramina
Cryptosporidium *Isospora*	*C. parvum* *I. belli*	oocisto oocisto	Sed. esp., centrif., Faust, coloração pelos derivados do Ziehl-Neelsen

*Sedimentação espontânea (Método de Hoffman, Pons e Janer ou Lutz)
** Vários métodos empregam a centrifugação para concentrar as formas parasitárias, entre eles o MIFc, Ritchie e Coprotest.

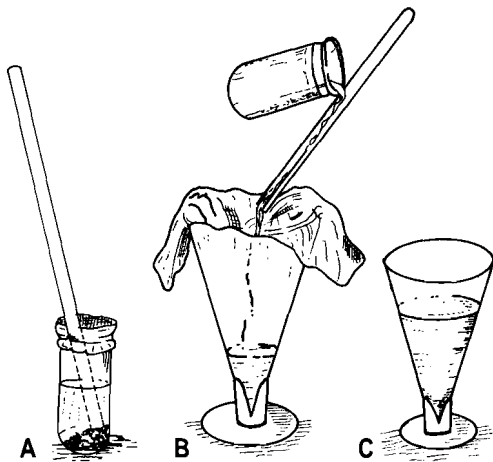



Fig. 56.1 — *Método de Lutz ou de Hofmann, Pons e Janer (HPJ): A. frasco de Borrel com fezes, água e bastão; B. cálice com a gaze e método de transferir as fezes dissolvidas na água; C. cálice com o sedimento pronto para exame e o líquido sobrenadante.*

6. Findo esse tempo, observar o aspecto do líquido sobrenadante, tomando uma das duas condutas: a. se o líquido estiver turvo, descartá-lo cuidadosamente sem levantar ou perder o sedimento, colocar mais água até o volume anterior e deixar em repouso por mais 60 minutos; b. se o líquido estiver límpido e o sedimento bom, colher uma amostra do sedimento para exame.

7. Existem duas técnicas para se colher o sedimento para exame:

a. introduzir uma pipeta obliterada pelo dedo indicador até o sedimento contido no fundo do cálice, retirar o dedo e deixar subir uma pequena porção do sedimento; recolocar o dedo e retirar a pipeta;

b. desprezar o líquido sobrenadante cuidadosamente, homogeneizar o sedimento e colher uma gota do mesmo (esse procedimento é melhor, pois a gota colhida é mais representativa do sedimento).

8. Colocar parte do sedimento numa lâmina e fazer um esfregaço. O uso de lamínulas é facultativo. Examinar com as objetivas de 10x e/ou 40x. Deve-se examinar, no mínimo, duas lâminas de cada amostra.

9. Para a identificação de cistos de protozoários e larvas de helmintos, corar a preparação com lugol.

Método de MIFC ou de Blagg (Sedimentação por Centrifugação)

1. Colher as fezes recém-emitidas em líquido conservador de MIF.

2. Homogeneizar bem.

3. Filtrar a suspensão de fezes em gaze cirúrgica dobrada em quatro, num copo plástico descartável.

4. Transferir 1 a 2mL do filtrado para um tubo cônico de centrifugação, com capacidade para 15mL.

5. Acrescentar 4 a 5mL de éter sulfúrico e agitar vigorosamente (importante para desengordurar o material).

6. Centrifugar por um minuto a 1.500rpm.

7. Com o auxílio de um bastão, descolar a camada de detritos da parede do tubo.

8. Inverter o tubo para desprezar o líquido, mantendo-o com a boca voltada para baixo, até limpar a parede do mesmo, utilizando um bastão de vidro (ou palito de picolé) contendo algodão na extremidade.

9. Acrescentar ao sedimento gotas de salina e/ou lugol.

10. Inverter o tubo em uma lâmina, deixando escoar todo o sedimento. Se a quantidade de sedimento for excessiva, utilizar uma pipeta para colhê-lo e preparar as lâminas.

11. Cobrir com lamínula e examinar com as objetivas de 10x e/ou 40 x.

Observações:

- Para a concentração de oocistos de *Cryptospopridium,* o tempo de centrifugação deve ser aumentado para dez minutos.
- O método de Ritchie ou "formol-éter" tem o mesmo princípio, sendo a técnica basicamente a mesma. A principal diferença é que neste as fezes são colhidas em formol 10%.
- Recentemente, foi lançado no mercado o Coprotest, que é um processo simplificado e seguro de sedimentação por centrifugação. Consiste no seguinte:

a. o paciente compra em farmácia, ou recebe do laboratório que fará o exame, o recipiente Coprotest, o qual já vem com o conservador (formol 10%). Coloca as fezes na cavidade do coletor, fecha o frasco e agita-o por dois minutos para homogeneizar, enviando-o, em seguida ao laboratório;

b. o laboratorista recolhe a amostra em um tubo de centrífuga; acrescenta 3mL de acetato de etila ou éter, agita e centrifuga por três minutos; despreza os detritos e o líquido sobrenadante e acrescenta uma gota de lugol ao sedimento; recolhe uma amostra numa lâmina, cobre com lamínula e examina ao microscópio.

Método de Faust (Centrífugo-Flutuação em Sulfato de Zinco)

1. Diluir 10g de fezes em 20mL de água filtrada.

2. Homogeneizar bem.

3. Filtrar através de gaze dobrada em quatro, num copo plástico, e transferir para um tubo de Wasserman (tubo de hemólise).

4. Centrifugar por um minuto a 2.500rpm.

5. Desprezar o líquido sobrenadante e ressuspender o sedimento em água.

6. Repetir as operações 4 e 5 mais duas ou três vezes, até que o líquido sobrenadante fique claro.

7. Desprezar a água sobrenadante e ressuspender o sedimento com uma solução de sulfato de zinco a 33%, densidade de 1,18g\mL.

8. Centrifugar novamente por um minuto a 2.500rpm.

9. Os cistos e alguns oocistos de protozoários e os ovos leves, presentes na amostra fecal, estarão na película superficial. Recolher a película com alça de platina, colocar numa lâmina, acrescentar uma gota de lugol e cobrir com lamínula.

10. Examinar com as objetivas de 10x e/ou 40 x.

Observação:

- O material deve ser examinado imediatamente, pois o contato com a solução de sulfato de zinco pode deformar as formas parasitárias, especialmente os cistos de protozoários.

Método de Willis

1. Colocar 10g de fezes em um frasco Borrel (pode ser usado o próprio frasco no qual as fezes foram enviadas).

2). Diluir as mesmas em solução saturada de açúcar ou sal (NaCl).

3. Completar o volume até a borda do frasco.

4. Colocar na boca do frasco uma lâmina, que deverá estar em contato com o líquido.

5. Deixar em repouso por cinco minutos.

6. Findo esse tempo, retirar rapidamente a lâmina, voltando a parte molhada para cima.

7. Levar ao microscópio e examinar com objetiva de 10x e/ou 40x. O uso de lamínula é facultativo.

Método de Baermann-Moraes

1. Tomar 8 a 10g de fezes.

2. Colocar numa gaze dobrada em quatro ou em uma peneira.

3. Colocar o material assim preparado sobre um funil de vidro, contendo um tubo de borracha conectado à extremidade inferior de sua haste.

4. Obliterar o tubo de borracha com uma pinça de Hoffman e adicionar, ao funil, água aquecida (45°C) em quantidade suficiente para entrar em contato com as fezes.

5. Deixar uma hora em repouso.

6. Findo esse tempo, colher 5 a 7mL da água, em um tubo de centrífuga, abrindo-se a pinça.

7. Centrifugar a 1.000rpm por um minuto.

8. Colher o sedimento, sem desprezar o líquido sobrenadante e examinar ao microscópio (10x). Caso se detecte a presença de larvas, essas deverão ser coradas com lugol e observadas com a objetiva de 40x, para identificação (Figs 56.2 e 56.3).

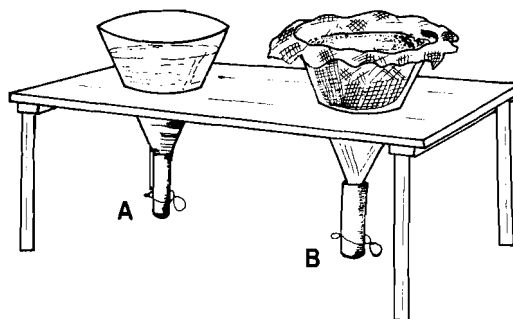



Fig. 56.2 — *Método de Baermann-Moraes: A. cálice contendo água morna (45°C); B. aparelho já montado, com as fezes sobre a gaze, em contato com a água morna.*

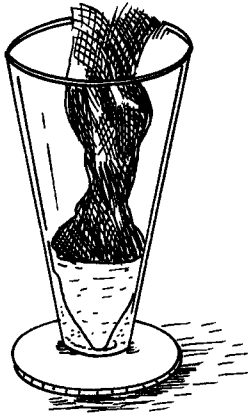



Fig. 56.3 — *Método de Rugai. Fezes dentro da gaze em contato com a água morna contida no cálice de sedimentação (segundo Pessoa, 1977).*

Método de Rugai

1. Retirar a tampa do recipiente que acondiciona as fezes e envolvê-lo em uma gaze dobrada em quatro, fazendo uma pequena "trouxa".

2. Colocar o material assim preparado, com a abertura voltada para baixo, num cálice de sedimentação, contendo água aquecida (45°C), em quantidade suficiente para entrar em contato com as fezes.

3. Deixar uma hora em repouso.

4. Colher o sedimento no fundo do cálice, com a ajuda de uma pipeta.

5. Examinar no microscópio, com a objetiva de 10x.

6. Corar as larvas com o lugol e observá-las com o maior aumento, para identificação.

Observação:

- Para a execução dos dois métodos acima, o ideal é que as fezes sejam colhidas no dia do exame, pois a refrigeração diminui a viabilidade das larvas. Fezes diarréicas ou colhidas em conservador não se prestam para estes métodos.

Método de Sheather (Flutuação no Açúcar)

1. Misturar, em partes iguais, fezes e solução fisiológica de NaCl.

2. Filtrar a suspensão em gaze dobrada em quatro partes.

3. Recolher o filtrado em um tubo de centrífuga, completando até a metade.

4. Completar o tubo com solução saturada de açúcar.

5. Cobrir o tubo com um pedaço (lamínula) de plástico ou papel celofane transparente e fixá-lo com uma gominha.

6. Homogeneizar bem por agitação.

7. Caso necessário, completar o volume com solução saturada de açúcar, até o líquido atingir a borda do tubo.

8. Centrifugar por cinco minutos a 1.500rpm ou deixar em repouso durante uma hora.

9. Retirar a lamínula, colocar sobre uma lâmina e examinar com a objetiva de 40x.

Método de Kato, Modificado por Katz e Cols.

1. Preparar uma solução de verde malaquita (essa solução tem a finalidade de conservar as fezes e clarificar as formas parasitárias), de acordo com a seguinte fórmula:

Glicerina	100mL
Água destilada	100mL
Verde-malaquita a 3%	lmL

2. Cortar papel celofane semipermeável em pedaços de 24mm por 30mm e deixá-los mergulhados na solução de verde malaquita por pelo menos 24 horas.

3. Colocar, sobre um papel higiênico, uma porção da amostra de fezes a ser examinada.

4. Comprimir as fezes com um pedaço de tela metálica (marca IBRAS — São Bernardo do Campo — nº 120 – fios, urdume e trama: 0,09mm) ou similar de náilon. Nesta malha passam ovos de helmintos e detritos menores do que eles.

5. Retirar as fezes que passaram para a parte superior da tela e transferi-las, com o auxílio de um palito, para o orifício (6mm de diâmetro) de um cartão retangular de plástico, colocado sobre uma lâmina de microscopia.

6. Após encher completamente o orifício, retirar o cartão, cuidadosamente, deixando as fezes (aproximadamente 42mg) sobre a lâmina de vidro.

7. Cobrir as fezes com a lamínula de papel celofane embebida na solução de verde malaquita, inverter a lâmina, sobre uma folha de papel absorvente e comprimi-la.

8. Aguardar uma a duas horas e examinar ao microscópio, contando todos os ovos presentes na preparação.

9. O número de ovos encontrados no esfregaço fecal, multiplicado por 23, corresponderá ao número de ovos por grama de fezes.

Observações:

- Na rotina laboratorial usa-se, com maior freqüência, o método qualitativo, abolindo-se, para isso, o cartão retangular.
- Segundo a OMS, este método é indicado para ovos de *S. mansoni*, *A. lumbricoides*, *T. trichiura* e Ancylostomatidae (para este último as lâminas deverão ser examinadas no máximo até uma hora depois de sua preparação, pois após esse período os ovos ficam irreconhecíveis).
- Não é possível a execução do método com fezes diarréicas.
- Cistos de protozoários, apesar de passarem pela tela, não são visualizados nessa preparação.

Métodode Stoll-Hausheer

1. Utilizar frasco tipo Erlenmeyer, com o gargalo contendo indicações correspondentes a 56 e 60mL.

2. Colocar no frasco solução de NaOH 0,1N, até a marca inferior, correspondente a 56mL.

3. Juntar fezes até que o nível do líquido atinja a marca superior correspondente a 60mL.

4. Introduzir no frasco dez pérolas de vidro, fechar o recipiente com rolha de borracha e agitar fortemente, a fim de obter uma suspensão bastante homogênea.

5. Após a agitação, retirar 0,15mL da suspensão, colocar em lâmina, cobrindo com lamínula de 22 x 40 mm.

6. Contar o número de ovos em toda a preparação, utilizando a objetiva de 10x.

7. Calcular o número de ovos por grama de fezes, multiplicando por 100 o valor encontrado.

Observações:

- Ao serem colocadas as fezes no frasco, a parte do gargalo superior à marca correspondente a 60mL precisará permanecer limpa, para que não haja excesso de material a ser examinado.
- Para ser obtida suspensão adequada das fezes, é recomendável, após a agitação inicial, apenas realizar o exame depois de 12 a 24 horas, uma vez que, dessa maneira, o contato prolongado com a soda será mais benéfico. Durante essa fase, o frasco precisará permanecer em geladeira ou em local onde não seja elevada a temperatura ambiente, a fim de que não ocorra evolução do embrião.
- Antes da retirada da quantidade da suspensão referida, decorrido o período de espera, é necessário agitar o frasco durante algum tempo, a fim de ser conseguida amostra homogênea. A pipetagem deverá ser praticada logo após a agitação, sendo aconselhável aspirar material da parte central do frasco.
- Alguns laboratoristas preferem coletar somente 0,075mL da suspensão, contar o número de ovos presentes e multiplicar ao final por 200; agem dessa forma por considerarem melhor trabalhar com menor quantidade de material.
- Convém repetir as contagens em duas ou três amostras da suspensão, obtendo-se, assim, uma média, que tornará o resultado sensivelmente mais rigoroso.
- O método em questão é usado sobretudo para avaliar quantitativamente as infecções por ancilostomídeo. No entanto, o número de ovos de outros helmintos por grama de fezes pode ser calculado por esse processo.

Coloração pela Hematoxilina Férrica (Técnica Modificada por Corrêa e cols., 1994).

Reagentes

1. Líquido de Schaudinn

Solução saturada de $HgCl_2$	200mL
Álcool a 95%	100mL

No momento de uso adicionar 2,5mL de ácido acético para cada 50 mL

2. Alúmen de ferro a 2,5%

Triturar os cristais de alúmen de ferro em graal e diluir aos poucos com água destilada. Completar o volume.

3. Hematoxilina a 0,5%

Hematoxilina	0,5g
Álcool a 95%	10mL
Água destilada	90mL

Diluir no álcool e acrescentar a água destilada, podendo usar a solução no mesmo dia. Após 72 horas de maturação, reduzir o tempo de exposição do material a ser corado, de cinco para três minutos.

4. Álcool-salicilato

Álcool absoluto p.a.	100mL
Salicilato de metila	100mL

Técnica

1. Filtrar as fezes, conservadas em Schaudinn ou SAF; em gaze dobrada quatro vezes.

2. Transferir cerca de 2mL para um tubo e centrifugar por um minuto, a 1.500rpm.

3. Desprezar o sobrenadante, acrescentar solução salina 0,8%, homogeneizar e centrifugar novamente.

4. Repetir a operação até obter um sobrenadante límpido.

5. Desprezar o sobrenadante e acrescentar ao sedimento, duas gotas de soro humano inativado.

6. Misturar bem e fazer esfregaços finos sobre lamínulas contendo uma gota de soro humano inativado. A lamínula deve ser presa a um suporte de borracha (rolha de vidro de penicilina), através de um entalhe, facilitando o manuseio e a identificação do material. Dessa forma, é possível a coloração de várias amostras ao mesmo tempo.

7. Sem deixar secar o esfregaço, colocar a lamínula, com o esfregaço voltado para baixo, em uma placa de Petri contendo o fixador de Schaudinn com 5% de ácido acético por dez minutos.

8. Passar a lamínula, com o esfregaço voltado para cima, para as placas de Petri subseqüentes, contendo os seguintes reagentes:

a. álcool 70% (retirar o excesso de fixador) → dois minutos;

b. álcool 70% iodado, isto é, contendo algumas gotas de tintura de iodo, até atingir a cor de vinho do Porto (reagir com o mercúrio) → cinco minutos;

c. álcool 70% (precipitar o HgL) → dois minutos;

d. lavar em água destilada (retirar o excesso HgL) → um minuto;

e. alúmem de ferro 2,5% (mordente → fixar o corante) → dez minutos;

f. lavar em água destilada (retirar o excesso de ferro) → um minuto;

g. hematoxilina 0,5% (corante) → cinco minutos;

h. lavar em água destilada (retirar excesso de corante) → cinco minutos;

i. alúmen de ferro 2,5% (diferenciador) → o esfregaço deve permanecer nessa solução até atingir uma coloração lilás clara, azulada.

j. lavar com água destilada → um minuto;

k. álcool 70% (desidratar) → dois minutos;

l. álcool 80% (desidratar) → dois minutos;

m. álcool 95% (desidratar) → dois minutos;

n. álcool absoluto (desidratar) → dois minutos;

o. álcool-salicilato (preparar o material para diafanizar) → dois minutos;

p. salicilato de metila → dois minutos;

9. Montar em bálsamo do Canadá ou resina sintética (atenção: esfregaço voltado para baixo)

10. Deixar secar e examinar com objetiva de imersão (100x).

Observação:

- Essa técnica é utilizada para a coloração de trofozoítos e cistos de amebas e *Giardia*, conservando bem suas características morfológicas.

Método de Henriksen & Pohlenz (Derivado de Ziehl-Neelsen)

Este método é usado para a coloração de oocistos de coccídeos intestinais (*Cryptosporidium parvum, Isospora belli e Cyclospora cayetanensis*).

Para a sua execução, as fezes (frescas, preservadas em formol a 10% ou em SAF) deverão ser previamente concentradas pelo método de MIFC, aumentando-se o tempo de centrifugação para dez minutos, ou pelo método de Sheather. Fezes preservadas em álcool polivinílico (PVA) não apresentam bons resultados.

1. Preparar um esfregaço delgado com parte do material obtido após concentração.

2. Deixar secar a temperatura ambiente.

3. Fixar com álcool metílico por cinco minutos.

4. Deixar secar a temperatura ambiente.

5. Corar com o corante de Kinyoun (a frio), durante uma hora.

6. Lavar com água corrente.

7. Diferenciar com solução aquosa de ácido sulfúrico a 2% (30 segundos a um minuto).

8. Lavar com água corrente.

9. Corar o fundo com solução de verde malaquita a 5%, por oito minutos.

10. Lavar com água corrente e secar.

11. Examinar com objetiva de imersão (100x).

Observações:

- O formol a 10% em salina, além de preservar o parasito, destrói o seu poder patogênico.
- Corante de Kinyoun (solução salina de fucsina-fenicada)

a. Solução A

Fucsina básica	1,5g
Álcool etílico a 95% (v/v)	100mL

b. Solução B

Fenol (fundido a 44°C)	5g
Água destilada-deionizada q.s.q.	100mL

c. Solução corante

Solução A	10mL
Solução B	90mL

Filtrar a solução e armazenar a temperatura ambiente até o momento do uso. Estável por um ano.

- Segundo De Carli (1995), os oocistos de *Cryptosporidium parvum* (4 a 6 mm) se apresentam, com coloração vermelha intensa e brilhante ou rosa, sobre um fundo azul-esverdeado. A parede é espessa e o citoplasma é finamente granulado, com uma zona central clara. Os corpos residuais e os esporozoítos são castanhos. Leveduras e bactérias se apresentam uniformemente coradas em azul-esverdeado.
- A concentração do ácido sulfúrico e o tempo de diferenciação podem variar conforme o reagente. Algumas vezes é necessário usar o ácido sulfúrico a 5% ou 7%.

Método da Safranina Modificada

Este método é também usado para a coloração de oocistos de *Cryptosporidium parvum, Isospora belli e Cyclospora cayetanensis*. Os oocistos se coram em vermelho-alaranjado, sobre um fundo azul ou verde, sendo que os oocistos de *Cycl. cayetanensis* coram-se uniformemente, o que não acontece nas colorações derivadas do Ziehl-Neelsen, como a descrita anteriormente (Método de Henriksen & Pohlenz).

1. Preparar um esfregaço delgado com parte do material obtido após concentração (método de MIFC, com centrifugação por oito a dez minutos, ou método de Sheather).

2. Deixar secar a temperatura ambiente.

3. Mergulhar as lâminas em uma solução aquosa de safranina a 1% e aquecer no forno de microondas, com potência total (650W), por 30 segundos.

4. Lavar em água corrente por 30 segundos.

5. Mergulhar as lâminas em solução aquosa de azul de metileno a 1% ou em solução aquosa de verde malaquita, por um minuto.

6. Lavar em água corrente por 30 segundos e secar.

7. Montar com resina sintética.

Coloração pela Auramina*

Este método é também usado para a coloração de oocistos de *Cryptosporidium parvum, Isospora belli e Cyclospora cayetanensis*. Apresenta alta sensibilidade, mas é mais dispendioso que os citados anteriormente, além de necessitar de um microscópio de imunofluorescência para o exame da lâmina. É menos específico do que os citados anteriormente.

1. Corar o esfregaço com auramina por 15 minutos.

2. Lavar com água.

3. Lavar com solução de álcool-ácido clorídrico, rapidamente, até remover o excesso de corante.

4. Lavar com água.

---

* Técnicas gentilmente descritas pelas professoras Luciene Maura Mascarini e Elizaide L.A. Yoshida, da UNESP de Botucatu, às quais muito agradecemos.

Tabela 56.3
Indicações Clínicas dos Diferentes Métodos de Exame Parasitológico de Fezes.

Indicação	*Métodos*	*Forma(s) Parasitária(s) Observada(s)*
Exames de rotina	Sedimentação espontânea ou centrifugação	Cistos, ovos e larvas e alguns oocistos
Ascaris lumbricoides	Sedimentação espontânea, centrifugação ou Kato	Ovos
Trichuris trichiura	Sedimentação espontânea, centrifugação ou Kato	Ovos
Ancylostomatidae	Sedimentação espontânea, centrifugação, Kato ou Willis	Ovos
Schistosoma mansoni	Sedimentação espontânea, centrifugação ou Kato	Ovos
Strongyloides stercoralis	Baermann-Moraes ou Rugai	Larvas
Enterobius vermicularis	Fita gomada (Graham)	Ovos
Teníase	Tamização Fita gomada (Graham)	Proglotes Ovos
Giardia lamblia	Fezes diarréicas: Hematoxilina férrica ou direto Fezes formadas: Faust, centrifugação ou sedimentação espontânea	Trofozoítos Cistos
Entamoeba histolytica/ Entamoeba dispar	Fezes diarréicas: os mesmos acima Fezes formadas: os mesmos acima	Trofozoítos Cistos
Cryptosporidium parvum e *Isospora belli*	Henriksen & Pohlenz (Ziehl-Neelsen mod.) ou safranina	Oocistos

5. Contrastar com permanganato de potássio por três minutos.

6. Lavar com água.

7. Examinar em microscópio de imunofluorescência até no máximo duas horas após a coloração.

Observação:

Conservar as lâminas no escuro até o exame (leitura) e, se possível, corar uma lâmina positiva para controle.

Coloração pela Fucsina Carbólica*

1. Corar o esfregaço em solução de fucsina carbólica por 30 minutos.

2. Lavar com água.

3. Lavar com solução de álcool-ácido sulfúrico, rapidamente, até remover o excesso de corante.

4. Contrastar o fundo com azul de metileno por três minutos.

5. Lavar com água e deixar secar.

6. Examinar com a objetiva de imersão.

Método de Graham (Fita Durex)

1. Fixar, com um pedaço de 5 a 6cm de fita adesiva transparente, nas duas extremidades, tiras de papel de aproximadamente 4cm, que servirão de suporte para segurar e para a identificação do material (do paciente).

2. Colocar a fita sobre o fundo de um tubo de ensaio com o lado adesivo voltado para fora.

3. Abrir a prega anal do paciente e encostar o lado adesivo várias vezes na região perianal.

4. Distender a fita sobre uma lâmina de microscopia, com o lado adesivo voltado para baixo (como se fosse uma lamínula).

5. Examinar ao microscópio com a objetiva de 10x.

Observações:

- Essa técnica deve ser feita ao amanhecer, antes do paciente fazer a higiene e repetida, em dias sucessivos, caso dê negativo.
- Caso a lâmina não possa ser examinada no mesmo dia, deve ser embalada em papel alumínio e conservada em geladeira.

Coloração de Oocistos de *Cryptosporidium parvum*

1. Concentrar os oocistos pelo método de MIFc (centrifugando por dez minutos) ou utilizando solução saturada de sacarose (Método de Sheather).

2. Fazer um esfregaço e deixar secar.

3. Fixar com metanol por cinco minutos (deixar secar).

4. Corar com fucsina de Ziehl por 20 minutos e depois lavar bem.

5. Descorar com H_2SO_4 (2%) por 30 segundos.

6. Lavar bem.

7. Contracorar com verde malaquita (5%) por um minuto.

8. Lavar bem.

9. Examinar sob imersão.

Fucsina de Ziehl

Fucsina básica	1g
Cristais de fenol	5g
(Se for fenol líquido, usar 5 mL)	
Água destilada	100mL
Álcool absoluto	10mL

Dissolver lentamente a fucsina na água.

Dissolver o fenol no álcool.

Misturar as duas soluções e usar.

Armazenar em frasco âmbar.

Método de Sheather

1. Tornar a consistência das fezes pastosas e finas.

2. Filtrar em peneira fina ou gaze com 4 dobras.

3. Colocar em um tubo de centrífuga de 10mL, o filtrado na proporção 11 ou 2:1 de solução saturada de sacarose (Solução de Sheather – 500g de açúcar, 320 mL de H_2O e 6g de fenol).

4. Centrifugar por 10 minutos a 1.500rpm.

5. Colocar uma lâmina em contato com o menisco do sobrenadante.

6. Reinverter a lâmina e, ao conteúdo da lâmina, adicionar uma pequena gota de ovoalbumina.

7. Fazer um esfregaço e deixar secar.

Ovoalbumina

50% de clara de ovo

50% de glicerina (de preferência P.A.)

Colocar uma a duas pedras de cânfora para conservar (esta quantidade de cânfora é para duas claras). A quantidade não precisa ser exata, é só para conservar.

Guardar em temperatura ambiente em vidro âmbar com rolha esmerilhada. Colocar em um vidro separado o de uso diário, para evitar contaminação pelo manuseio constante.

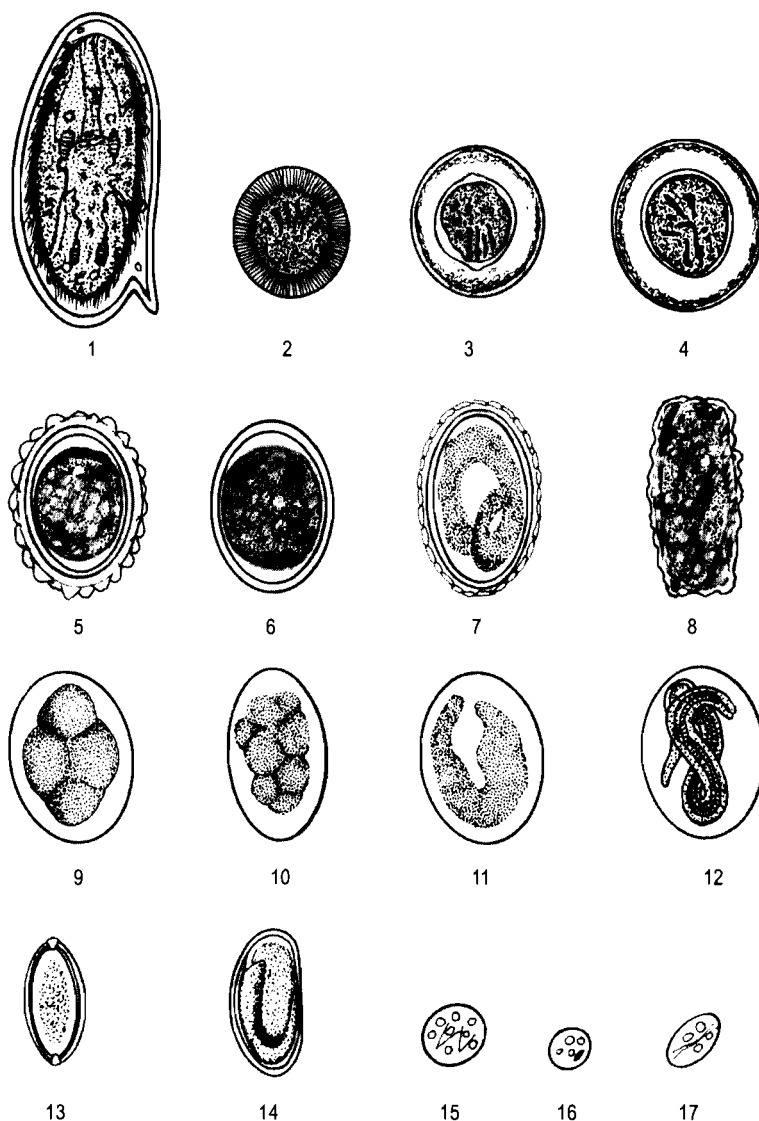
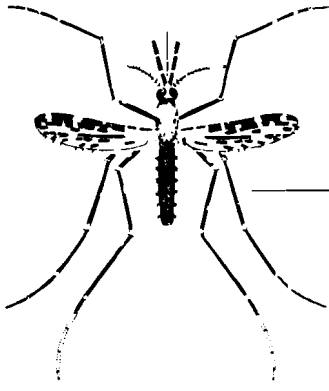



Fig. 56.4 — *Figuras de ovos de helmintos e de cistos de protozoários mais freqüentes nos exames de fezes, com dimensões proporcionais: 1.* Schistosoma mansoni; *2.* Taenia *sp.; 3.* Hymenolepis nana*: 4.* H. diminuta*:* Ascaris lumbri-coides*; 5. ovo normal; 6. ovo decorticado; 7. ovo larvado; 8. ovo infértil; Ancylostomidae; 9 e 10. ovos com massa de células; 11. inicio de formaçõ da larva; 12. ovo larvado; 13.* Trichuris trichiura*; 14.* Enterobius vermicularis*; 15. cisto de* Entamoeba coli*; 16. cisto de* E. histolytica*; 17 cisto de* Giardia lambia*. (Original de Neves, D.P. Parasitologia Dinâmica).*

Meios de Cultura 57

David Pereira Neves

Freqüentemente há necessidade de se usar meios de cultura para manutenção ou mesmo evidenciação (diagnóstico) de algum parasito. Existem vários meios de cultura, sendo que cada laboratório prefere usar um ou outro. A seguir, daremos a fórmula, o modo de preparar e a finalidade de alguns meios mais empregados rotineiramente em parasitologia e que dão excelentes resultados.

MEIO DE DIAMOND

Meio de Diamond, 1975 (TYM — Trypticase-Yeast-Maltose) para cultura axênica de tricomonadídeos;

Tryptone (Difco) ou *Trypticase* (BBL)	20,0g
Extrato de levedo (Difco)	10,0g
Maltose ($C_{12}H_{22}O_{11}$) (DIFCO)	5,0g
L-cisteína, cloreto ($C_3H_7NO_2S.HC1$)	1,0g
Ácido ascórbico ($C_6H_8O_6$)	0,2g
Hidrogenofosfato dipotássico (H_2HPO_4)	0,8g
Diidrogenofosfato de potássio (KH_2PO_4)	0,8g
Ágar (Difco)	0,5g
Água destilada-deionizada	900,0mL

pH = 6,0

Dissolver os sais-tampão em 600mL de água. Acrescentar e dissolver os ingredientes remanescentes na ordem apresentada, com exclusão do ágar; ajustar o pH em 6,0 com solução de NaOH 1N e adicionar o ágar. Para outros tricomonas estabelecer o pH entre 6,8 e 7,0. Distribuir nos volumes requeridos e autoclavar (121°C por 15 minutos). Antes do uso suplementar com 10% (v/v) de soro de cavalo ou bovino, estéril e inativado (56°C pr 30 minutos). Após, acrescentar 1.000UI/mL de penicilina G potássica e 1mg/mL de sulfato de estreptomicina. Incubar o meio completo durante a noite, a 37°C, para teste de esterilidade. Armazenar o meio completo à temperatura de 4° a 5°C até dez dias.

MEIO DE STUART

Meio de Stuart, 1956 — Para transporte (conservação temporária) de tricomonadídeos:

Tioglicolato de sódio	1,0g
Glicerofosfato de sódio	10,0g
Cloreto de cálcio	0,1g
Azul-de-metileno	0,002g
Ágar (Difco)	2,0g
Água destilada q.s.p.	1.000,0mL

pH = 7,3

Dissolver os ingredientes em 1.000mL de água e distribuir em tubos com rosca (*screw-capped*) 10 x 100mm, Pyrex nº 9825, na razão de 7mL por tubo.

Autoclavar (121°C por 15 minutos). Deixar os tubos solidificarem na posição vertical. O meio solidificado mostra, geralmente, uma zona azul de aerobiose até 1/3 da altura do meio. Quando esta zona ultrapassar mais da metade do meio, ele não deve ser utilizado para os fins previstos.

A incorporação do material a examinar ao substrato se realiza através de *swabs*, estéreis e secos, preparados com algodão não absorvente ou de poliéster, previamente mergulhado em solução-tampão de fosfato de Sörensen, 0,067 M, pH 7,4.

Os *swab* são introduzidos no meio de transporte até a metade de seu tamanho. Os tubos são fechados hermeticamente e conservados sob refrigeração (4° a 5°C) até o momento do exame microscópico e da inoculação nos meios de cultura.

Solução de álcool polivinílico fixador, 1949 (APV) — Para fixar protozoários intestinais e tricomonadídeos:

Álcool polivinílico, Elvanol 90-25, pó	5,0g
Solução aquosa saturada de $HgCi_2$	93,5mL
Ácido acético glacial	5,0mL
Glicerina	1,5mL

MEIO DE NNN

Essas letras representam as iniciais de McNeal, Novy e Nicolle, seus autores. Muito utilizado para isolamento e manutenção de espécies do gênero *Leishmania* ou *Trypanosoma cruzi*.

Fórmula

Ágar	14g
NaCl	6g
H_2O destilada	900mL

- Colocar esses ingredientes num balão e aquecer até a fusão do ágar;
- distribuir 80mL dessa solução em Erlenmeyer e esterilizar a 120°C por 20 a 30 minutos em autoclave;
- adicionar 20% de sangue humano ou de coelho (desfibrinado) e colhido assepticamente;
- manter nesses frescos ou distribuir em tubos de ensaio ou garrafas de Roux, e guardar em geladeira;
- no momento do uso, adicionar a "fase líquida", que é assim preparada:

— para *Leishmania*: adicionar algunsmL de salina 0,75%;
— para *T. cruzi*: adicionar algunsmL de água peptonada, que é assim preparada:

Peptona	10g
NaCl	5g
H_2O destilada	1.000mL

Acertar o pH para 7,2 a 7,4 e em seguida autoclavar a 120°C durante 20 a 30 minutos.

- feito o inóculo do material, manter nas seguintes temperaturas:

Leishmania	22° a 24°C
T. cruzi	28°C

repiques são feitos de acordo com o comportamento da cultura.

MEIO DE LIT

Essas letras representam os principais ingredientes do meio, ou seja: Liver Infusion Triptose. Muito utilizado para isomaneto e manutenção de *T. cruzi* ou espécies do gênero *Leishmania*. Fórmula:

Solução 1	
NaCl	4,0g
KCl	0,4g
Na_2HPO_4	8,0g
Solução 2	
Triptose	5,0g
Infuso de fígado (Difco)	5,0g
H_2O destilada	880mL

Como preparar:

- dissolver o infuso de fígado em 200mL de H_2O destilada, em banho-maria ou chama de gás;
- filtrar em algodão ainda quente;
- recolher o filtrado e juntar com os ingredientes das soluções 1 e 2;
- acertar o pH entre 7,2 e 7,4;
- acrescentar 100mL (10%) de soro bovino;
- inativar a 68°C durante uma hora, agitando o meio de cinco em cinco minutos;
- acrescentar 20mL (2%) de hemoglobina (que é assim preparada: coletar um litro de sangue de bovino, deixar em repouso, retirar o soro e suspender as hemácias em salina; centrifugar a 2.000rpm durante dois minutos, ressuspender em salina e centrifugar novamente; colher 10mL de papa de hemácias e colocar em 100mL de água destilada);
- acrescentar antibióticos:

— penicilina G potássica: 200 a 500U/mL: adicionar 5mL de água destilada em um frasco de 1.000.000U; utilizar 2,4mL dessa solução para cada litro do meio. (Por ter aparecido resistência de bactérias e para evitar contaminação por fungo, a penicilina pode ser substituída pela Fungisona — Anfotericin B —, que é assim utilizada: 2 a 5 microgramas do produto pormL do meio);
— estreptomicina: 50 a 100mg/mL: acrescentar 5mL de água destilada em um frasco de 1g, retirar 0,5mL desta solução para cada litro do meio;

- filtrar em Zeits e distribuir a desejar.

COPROCULTURA

Para se realizar a cultura de fezes para pesquisa de larvas de helmintos, principalmente Ancylostomatidae ou *Strongyloides stercoralis*, podemos usar um dos métodos a seguir:

Método de Loos

- Misturar partes iguais de fezes e carvão animal ou carvão vegetal, triturados em grãos pequenos (tamanho de arroz);
- umedecer ligeiramente (e também nos dias seguintes);
- colocar a mistura em placas de Petri e deixar em repouso à temperatura de 25°C;
- dois a cinco dias após, recolher as larvas pelos processos de Baerman-Moraes ou de Rugai (Capítulo 56, Figs. 56.2 e 56.3).

Método de Brumpt

- Espalhar as fezes em camada sobre papel de filtro colocado no fundo de uma placa de Petri;
- umedecer ligeiramente (e nos dias seguintes também);
- dois a cinco dias após, recolher as larvas pelos processos de Baemann-Moraes ou de Rugai (Capítulo 56, Figs. 56.2 e 56.3).

Método de Harada & Mori

- Retirar 0,5g de fezes frescas depositadas em "urinol" seco e estéril;
- cortar uma tira de papel de filtro medindo 3cm de largura por 15cm do comprimento, dobrada longitudinalmente ao meio;
- com um palito estéril espalhar as fezes no papel de filtro, deixando livre o terço inferior do papel;
- introduzir a tira de papel (com o terço limpo para baixo) em um tubo de ensaio de 2,0 x 20,0cm contendo 7mL de água destilada (o nível dessa água não deverá atingir as fezes espalhadas na tira de papel);
- arrolhar o tubo com rolha de algodão e deixar em repouso na vertical em temperatura ambiente (24° a 28°C) durante dez a 14 dias;
- findo esse tempo, examinar a água do fundo do tubo para ver se já existem larvas;

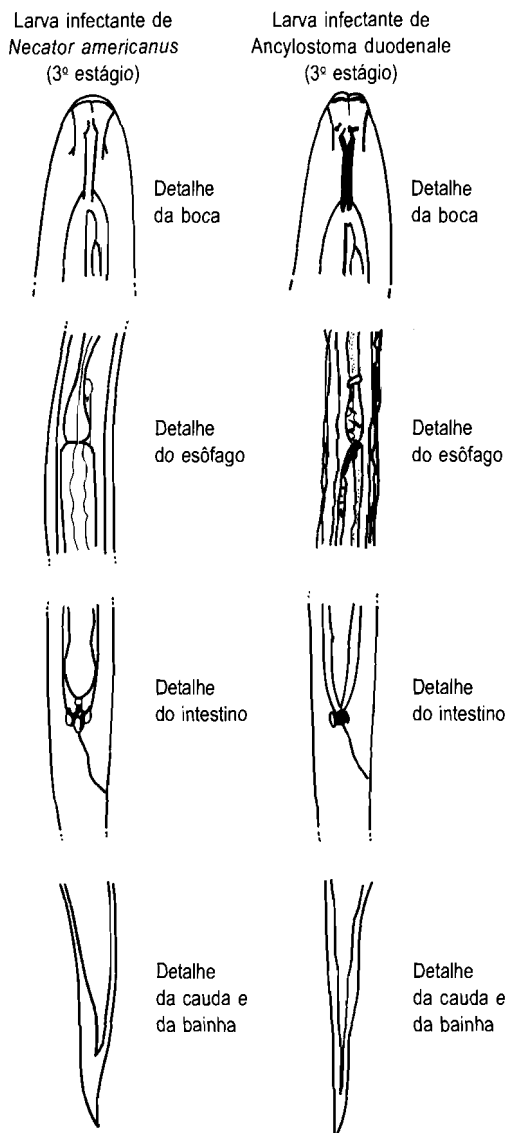



Fig. 57.1 — *Detalhes de larvas infectantes de N. americanus e A. duodenale para identificação específica (foto gentilmente cedida por Lúcia de Lacerda Correa et al. Rev. Inst. Adolpho Lutz, 39(2):145, 1979).*

- para matar as larvas, aquecer o tubo em banho-maria a 50ºC durante 15 minutos ou acrescentar gotas de lugol;
- para recolher as larvas, pode-se simplesmente pipetar o sedimento do tubo ou centrifugar o conteúdo do mesmo; examinar ao microscópio com aumento 10x e 40x.

CRIAÇÃO DE INSETOS

Alguns insetos são de fácil criação em laboratório e, às vezes, necessários para estudos e pesquisas. Daremos a seguir a técnica para criar duas espécies de dípteros muito comuns em nosso meio e uma para criar barbeiros.

Musca domestica (Mosca Comum das Casas)

- Construir uma "gaiola" em forma de cubo, de 40cm de lado; ela é coberta por filó em todos os lados, sendo que em um deles (frente) deixa-se um espaço de filó removível, para servir de acesso ao interior da "gaiola" (Fig. 57.2A);
- colocar nessa "gaiola" várias moscas apanhadas dentro de casa. Os machos são holópticos (olhos juntos) e as fêmeas dicópticas (olhos separados) (Figs. 47.1 e 48.1);
- como alimento dos adultos, colocar passas umedecidas sobre um pires ou encher um copo com água açucarada e colocar no seu interior pequenos pedaços de isopor que permitirão um apoio para as moscas se alimentarem;
- colocar outro pires ou placa de Petri com o meio de cultura para a oviposição das moscas:

— papel higiênico ou papel-filtro, finamente picado;

— leite;

— misturar bem até fazer uma papa;

— espalhar no recipiente escolhido (camada de 1cm de espessura);

— manter o meio sempre úmido, adicionando algumas gotas de água diariamente;

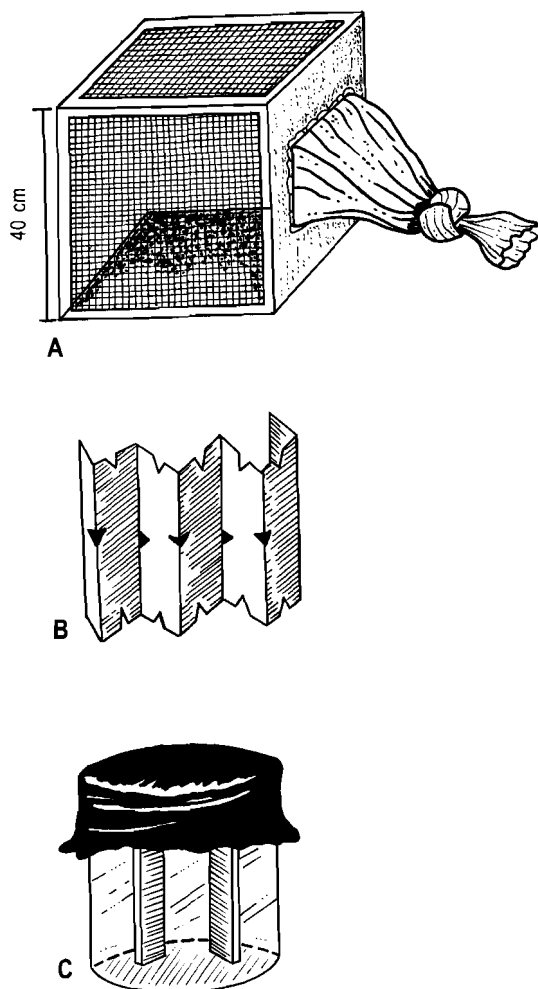



Fig. 57.2 — *A) Gaiola para criação de M. domestica e Culicidae; B) suporte de papelão; C) cristalizador com suporte (B) dentro, preparado para criar "barbeiros".*

— deixar o meio de cultura dentro da gaiola e observar diariamente a presença de ovos, ou larvas;

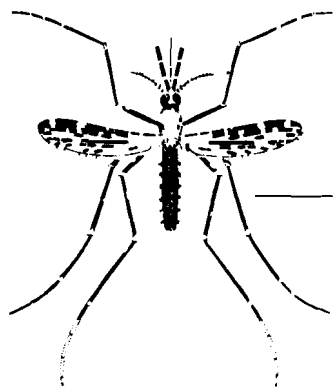
— separar as larvas maiores (L_3) para transformarem-se em pupas em outro recipiente seco.

Outro meio de cultura eficiente e fácil é colocar dentro de um copo ou vidro de maionese ração farelada para aves ou coelhos e umedecê-la até formar uma papa. Manter o recipiente cheio até a metade com essa papa e colocá-lo dentro da gaiola, até encontrar ovos e larvas. As pupas devem ser retiradas do meio e colocadas noutro vidro seco à parte para produzirem as moscas (Capítulo 44 sobre *Musca domestica*).

Culex quinquefasciatus (Pernilongo Comum ou Pernilongo Noturno das Casas)

- Construir uma "gaiola" como explicado para *M. domestica* (Fig. 57.2A);
- colocar nessa "gaiola" vários mosquitos apanhados dentro de casa, ou algumas larvas apanhadas em criadouro natural (Figs. 43.3 e 43.7);
- colocar um pires ou placa de Petri com um pouco de água e algumas (duas ou três) passas dentro (é o alimento dos adultos);
- existindo *Culex* fêmeas na gaiola, colocar um pintinho preso num pequeno alçapão, dentro da gaiola (as fêmeas são hematófagas). O pintinho é colocado toda tarde e recolhido na manhã seguinte;
- colocar dentro da "gaiola" um copo com água limpa (sem cloro) para que as fêmeas do *Culex* façam a postura;
- examinar diariamente as oviposições até o nascimento de larvas, quando então são separadas para um frasco maior, contendo água limpa;
- no frasco contendo as larvas, colocar, a cada dois dias, uma "pitada" de pó de ração de galinha. Observar a evolução das larvas até pupa e adulto (Capítulo sobre *Culicidae*).

Triatomíneos ou *"Barbeiros"* (Transmissores da Doença de Chagas)

- Preparar cristalizadores de vidro de 20 cm de diâmetro por 20 a 30cm de altura (Fig. 57.2B e C);
- forrá-lo com papel absorvente (tipo papel-filtro);
- fazer um suporte de papelão dobrado ou tábua, da altura do cristalizador, que servirá para os insetos se alimentarem ou se esconderem;
- cobrir os cristalizadores com um pedaço de morim preto, firmemente amarrado com barbante ou goma de borracha forte (este morim ficará apoiado no suporte de papelão dobrado ou de madeira);
- iniciar a coleção a partir de insetos adultos obtidos em outro laboratório especializado ou no campo; neste último caso há necessidade de cuidado especial, em vista do inseto poder estar infectado e eliminar o *Trypanosoma cruzi* em suas fezes ou urina;
- com as mãos protegidas por luvas e usando pinças longas, colher os insetos colocando machos e fêmeas (extremidade posterior do abdome pontuda) juntos (Figs. 39.1);
- alimentá-los semanalmente, oferecendo pombo ou galinha previamente amarrados; a ave é colocada deitada sobre a cobertura de pano, retirando-se algumas penas da coxa e do flanco exposto, para facilitar a hematofagia (os "barbeiros" se alimentarão, introduzindo a probóscida através do pano, até atingir a pele da ave);
- deixar em repouso por 30 a 60 minutos em local quieto e preferencialmente escuro;
- manter os cristalizadores em temperatura ambiente, ou melhor ainda, em temperatura entre 24°-28°C e umidade relativa do ar entre 60% e 70%;
- rotular os cristalizadores com o nome da espécie, origem e data do início da criação;
- uma a duas vezes por semana recolher os ovos em cristalizadores, deixando-os em ambiente quieto e escuro até a eclosão (período de incubação é de 15 a 20 dias);
- de ovo até adulto os "barbeiros" passam pelas seguintes fases: ovo-eclosão-ninfa 1-muda-ninfa 2-muda-ninfa 3-muda-ninfa 4-muda-ninfa 5-muda-adulto; esse ciclo demora em média seis a oito meses, sendo que o inseto adulto pode viver por mais de um ano.

Exame de Vetores 58

David Pereira Neves

INTRODUÇÃO

Neste capítulo serão apresentadas algumas técnicas para exame de vetores de alguns parasitos. Esses vetores podem estar infectados natural ou artificialmente; no primeiro caso, são apanhados no campo e, no segundo, mantidos em laboratório e aí infectados. Em geral, os vetores apanhados no campo têm um índice de infecção mais baixo do que os infectados experimentalmente.

É importante lembrar os cuidados ao se examinar um vetor, pois pode estar contaminado com alguma forma infectante; assim, é necessário o uso de luvas, óculos, avental e instrumentos adequados.

MOLUSCOS

Para verificar se um *Biophalaria* está positivo para *Schistosoma mansoni*, existem duas técnicas de exame. Na primeira, comprime-se (esmaga-se) o caramujo em placa de Petri, colocando-o entre o bojo e o fundo da placa; após esmagado, examinar em lupa e observar a presença de cercárias. Na segunda, colocam-se alguns caramujos previamente lavados (o barro turva a água) dentro de um copo de vidro contendo água limpa; expõe-se os caramujos por 30 minutos ao sol ou sob lâmpada incandescente; findo o tempo, examina-se macroscopicamente o copo, colocando-o contra um fundo escuro, quando podem ser vistas as cercárias nadando, como movimento browniano de poeira, podem ser vistas também sob lupa. Para comprovar se é cercária de *S. mansoni*, posteriormente a mesma precisa ser examinada em microscópio. Moluscos infectados em laboratório devem ser examinados a partir do 30º dia da infecção. Para isso, é necessário corar o material. A melhor técnica é a seguinte: aquecer as cercárias a 70% para matá-las, distender o corpo e abrir as ventosas; em seguida, podem ser guardadas em formol, 10% ou continuar o processo, transferindo-as para um tubo de centrífuga, para concentração (500 rpm por três minutos); ao sedimento colocar carmim acético previamente preparado, deixando em repouso por uma hora; findo esse tempo, retirar o carmim e passar as cercárias pela bateria de álcoois (70%, 80%, 90% e absoluto), deixando 30 minutos em cada; transferi-las para o creosoto, deixando por 24 horas, e então montar em bálsamo entre lâmina e lamínula e secar em estufa.

FLEBÓTOMOS

Para examinar *Lutzomyia* suspeitos de estar com *Leishmania*, podemos ter dois procedimentos: a. dissecação: o inseto vivo deve ser imobilizado em salina ou no frio (colocando-o por alguns minutos no congelador) logo antes do exame; colocá-lo em uma lâmina com salina, sob uma lupa e, com o auxílio de estilete, decapitar o inseto, puxando pelo "pescoço" as glândulas salivares e o conteúdo intestinal; ao microscópio (40x) pode-se ver as promastígotas movimentando-se; com o material pode-se fazer um esfregaço, fixar pelo álcool metílico e corar pelo Giemsa; b. trituração: imobilizar os insetos como citado antes e colocar alguns (três a cinco) no buraquinho de placa de ELISA contendo um pouco de salina; com um bastão de vidro, triturar o material, que poderá ser examinado em microscópio a fresco, fixado e corado pelo Giemsa ou inoculado em focinho ou cavidade peritoneal de *hamster*.

MOSQUITOS

Para examinar *Anopheles* suspeitos de malária (apanhados no campo ou infectados em laboratório), proceder assim: a. *oocistos* — matar as fêmeas no congelador (15 minutos) e "limpá-las", retirando patas e asas; colocar o inseto em uma lâmina com uma gota de salina e, sob lupa, dar um pequeno corte na quitina na base do abdome, fixando o tórax com uma pinça, e com outra, puxar o "invólucro" abdominal, expondo o estômago e intestino; retirá-los, colocar em outra lâmina com uma gota de salina, mais uma gota de mercúrio 10%; cobrir com lamínula, aguardar cinco minutos e examinar com aumento 10x e 40x; b. *esporozoítos* nas glândulas salivares — após matar a fêmea e limpá-la, colocá-la numa lâmina com uma gota de salina, fixar a cabeça (olho) com um estilete e puxar o tórax com outro, rompendo o pescoço, onde se encontra o par de glândulas; retirá-las, colocar em lâmina com uma gota de salina e cobrir com lamínula; examinar com aumento 40x ou 1.000x (imersão) para obser-

var esporozoítos. Se os insetos forem infectados em laboratório, proceder ao exame para oocistos após oito dias e para esporozoítos 14 dias após a infecção.

Para examinar *Culex quinquefasciatus* suspeitos de abrigar formas infectantes de *Wuchereria bancrofti*, proceder assim: imobilizar o inseto colocando-o em congelador por alguns minutos e "limpá-lo", retirando pernas e asas; colocá-lo em uma lâmina contendo uma gota de solina e com estiletes (sob lupa) separar a cabeça, o tórax e o abdome; seguem dois procedimentos possíveis: a. colocar cada parte sob lamínula, com salina e, após ligeira compressão, examinar, em microscópio (aumento 10X e 40X), a presença de larvas; b). com um estilete fino firmar a cabeça e com outro comprimir a probóscida (lábio), fazendo-se movimentos da base para a ponta; as larvas aí presentes ficarão na salina e poderão ser vistas em aumento 10x e 40x; o tórax e o abdome, após colocados separadamente na lâmina e com uma gota de salina, são dissecados com estiletes para a busca de larvas 1 e 2. As larvas encontradas podem ser recolhidas com pipetas de Pasteur, examinadas imediatamente ou guardadas em vidros contendo álcool a 70% e examinadas posteriormente (10x e 40x).

Exames de *Culex* e *Aedes* para detectar larvas de *Dirofilaria immites* são feitos de forma semelhante ao anterior, porém deve-se dar ênfase aos tíbulos de Malpighi, onde se encontram as larvas 1 e 2.

Para exame de *Aedes aegypti* (ou *A. albopictus*) suspeitos de estar com o vírus do Dengue ou da febre amarela, a técnica de exame é a seguinte: triturar os insetos com areia fina autoclavada e salina estéril; deixar o material decantar ou centrifugar; o líquido sobrenadante é inoculado em células C6-36 de *A. albopictus* (cultura já padronizada) ou é extraído o RNA, fazendo a detecção do ácido ribonucléico, para identificação.

Mosquitos silvestres, especialmente Sabethini, para pesquisa de arbovírus podem ser examinados assim: após capturar os insetos na mata, os mesmos são imobilizados pelo frio (colocando-os no congelador por alguns minutos) e triturados como citado antes; o líquido sobrenadante é inoculado em cérebro de camundongos neonatos, os quais morrerão em poucos dias, com alterações típicas.

Pulgas

Exame de *Xenopsylla* ou *Polygenis* para peste bubônica (*Yersinia*): as pulgas suspeitas devem ser mortas no momento do exame, colocando-as no congelador por alguns minutos ou imobilizando-as em uma gota de salina dentro de um buraquinho de placa de ELISA ou em graal pequeno; triturá-las com bastão de vidro e, com o material, fazer esfregaços e corar pelo Gram ou pelo azu de metileno; outra parte do material deve ser inoculada intraperitonealmente em cobaias (que quando positivo morrem em 24 horas) ou em meio de cultura (ágar), formando colônias.

Espécies diversas — *Ctenophalides, Polygenis, Pulex* etc. — como hospedeiras de Cestoda (*Hymenolepis, Dipylidium* etc.) ou de protozoários (*Trypanosoma lewisi*); deve ser examinadas assim: mata-se a pulga como citado antes e coloca-se a mesma sobre uma lâmina, contendo uma gota de salina; com um estilete (um bom estilete é agulha intradérmica, pois além de pontiaguada é cortante) separa-se a cabeça do inseto, puxando-se o conteúdo intestinal; pode-se, então, examinar ao microscópio (10x ou 40x) ou fixar com álcool metílico e corar; para larvas cisticercóides, cora-se com fucsina ácida (como indicado para cercária como citado antes) para protozoários corar pelo Giemsa (Capítulo 55).

Barbeiros

Para verificar se um Triatomíneo está positivo para o *T. cruzi*, existem duas técnicas de exame. Na primeira, comprime-se ligeiramente o *tórax* do inseto com uma pinça e recolhe-se a gota de desejos eliminada na extremidade do abdome em uma lâmina; adiciona-se uma gota de salina e examina-se ao microscópio, com aumento de 40x. Na segunda, corta-se com tesoura a extremidade distal do abdome e coloca-se em uma lâmina parte do conteúdo abdominal, procedendo-se, em seguida, como indicado antes. Barbeiros infectados em laboratórios (xenodiagnóstico etc.) devem ser examinados a partir do 20º dia da infecção. Para se obter preparações coradas, proceder assim: fazer um esfregaço na lâmina com o material positivo e deixar secar; fixar pelo álcool metílico e corar pelo Giemsa (Capítulo 55).

Moscas

Para se examinar moscas sinantrópicas — *Musca domestica, Chrysomya* — como veiculadoras de patógenos, existem diversas técnicas. A que sugerimos é a seguinte: apanhar as moscas com rede entomológica no local desejado e as transferir para o laboratório, colocando-as no congelador por alguns minutos; retiram-se, com uma pinça, as patas e a cabeça, colocando cada parte num tubo de centrífuga contendo 1mL de salina; agita-se bem e depois centrifuga-se o material a 1.000rpm por três minutos; recolhe-se o sedimento com uma pipeta e coloca-se em lâmina com uma gota de lugol, cobre-se com lamínula e examina-se com aumento de 10x e 40x.

Índice Remissivo

A

B

C

D

E

F

G

H

I

K

L

M

N

O

P

Q

R

S

T

U

V

W

X

Z

PARASITOLOGIA HUMANA, do conhecido Professor David Pereira Neves, alcança sua 11ª edição, ora por sinal, comemorativa dos 30 anos, da primeira, lançada em 1974 – edição e tempo que bem testemunham seu prestígio entre professores e alunos, o que o consagra como livro-texto de adoção nacional.

Esta nova edição mantém a inteireza de sua construção didática associada ao refinado estilo científico. A precisão de seus conceitos, as definições terminológicas e vocabulares e a atualidade de seu conteúdo são outros fatores que justificam o seu sucesso em nosso meio universitário.

Na atual edição, acrescentou-se nova parte denominada *Parasitoses Emergentes*, de grande importância social, abrangendo toda a parasitologia humana.

O livro apresenta [58] capítulos, bibliografia e índice remissivo. São as seguintes suas partes:

[1] Conceitos Gerais
[2] Protozoários
[3] Helmintos
[4] Artrópodes
[5] Parasitoses Emergentes
[6] Técnicas Básicas

Estão de parabéns, pois, professores e alunos de nossos cursos de parasitologia pela publicação desta nova e expressiva edição de **PARASITOLOGIA HUMANA**, do Professor David Neves.

Este é mais um livro da Biblioteca Biomédica da Editora Atheneu.

ISBN 85-7379-737-1
9 788573 797374